

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 220.

TRAVAIL du LABORATOIRE d'HISTOLOGIE

Faculté de Médecine de Lyon

Contribution cytologique
à l'étude des
STADES INITIAUX des TUMEURS du SEIN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION de MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 4 Juillet 1924

PAR

Serge DOUBROW

né à MOSCOU (Russie) le 10 Décembre 1893



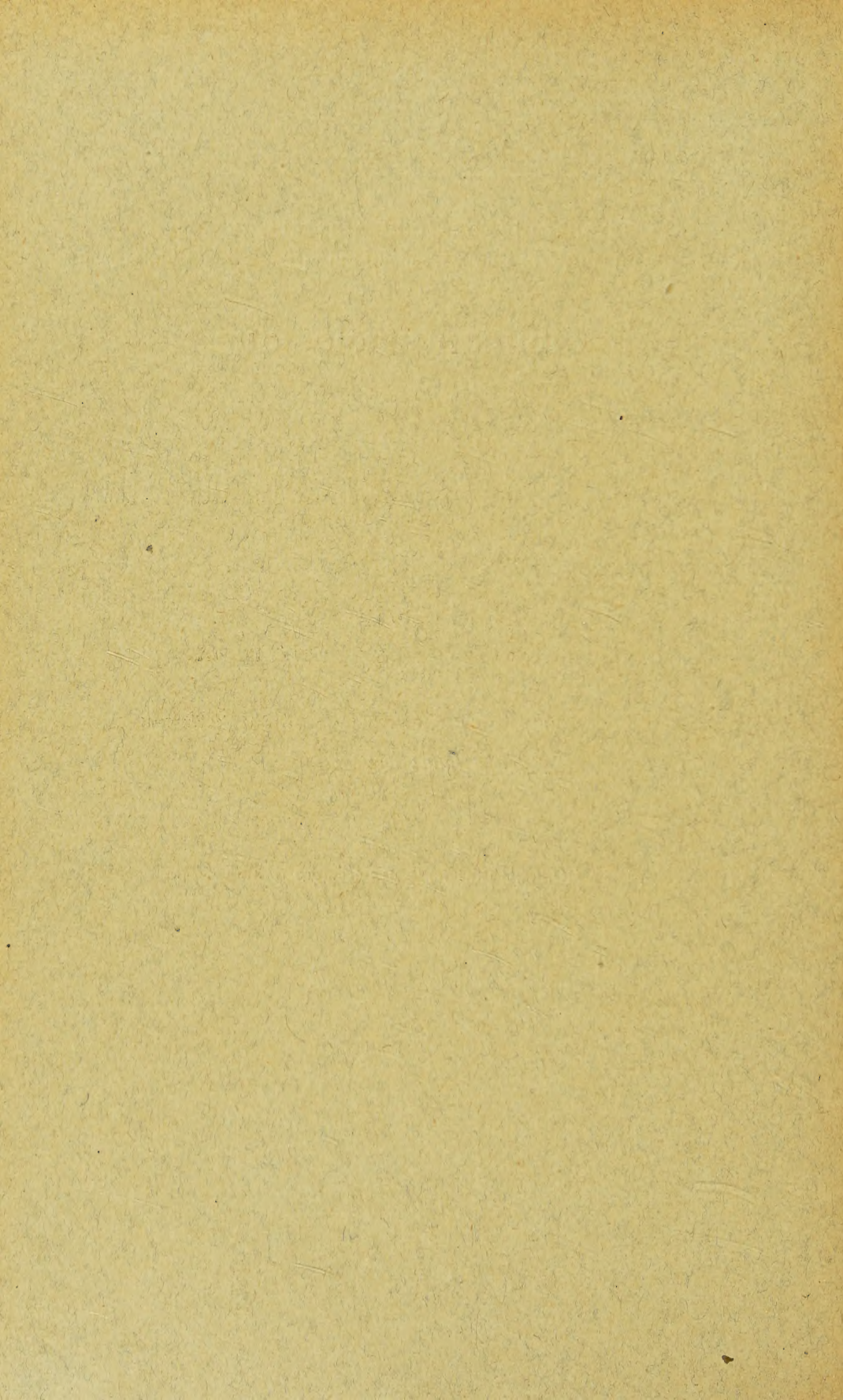
LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924



CONTRIBUTION CYTOLOGIQUE A L'ÉTUDE
DES STADES INITIAUX DES TUMEURS DU SEIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 220

TRAVAIL du LABORATOIRE d'HISTOLOGIE
Faculté de Médecine de Lyon

Contribution cytologique

à l'étude des

STADES INITIAUX des TUMEURS du SEIN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION de MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 4 Juillet 1924

PAR

Serge DOUBROW

né à MOSCOU (Russie) le 10 Décembre 1893



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

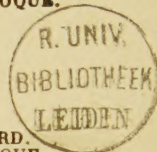
1924

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire..... MM. H. HUGOUNEQ.
Doyen J. LEPINE.
Assesseur ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.



PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNEQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie.....	BRETIN.
Histologie.....	GUIART.
Physiologie.....	LATARJET.
Pathologie Interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	Y.
Hygiène.....	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie.....	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — — Urologie.....	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie.....	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie.....	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT Léon.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	BONNET.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien)	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. POLICARD, président ; FAVRE, assesseur ;
DUNET et NOEL, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A LA MÉMOIRE DU SAVANT-MARTYR,
DE MON TRÈS CHER ET TRÈS VÉNÉRÉ MAÎTRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR A.-N. SEVERTZOFF

C'est dans son Ecole que nous avons
acquis cette notion que la forme n'est
qu'une manifestation tangible de l'adaptation fonctionnelle des organes « exo »
et « endosomatiques ».

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

Il nous a prodigué, non seulement sa bienveillance de Maître, mais encore une sollicitude presque paternelle.

Qu'il veuille bien trouver dans cette dédicace l'hommage de notre respectueuse gratitude, de notre dévouement et de notre profond attachement.

Avant-Propos.

A la fin de nos études médicales, il nous reste un devoir bien doux à remplir, en remerciant tous ceux dont nous avons suivi l'enseignement, ou qui nous sont venus en aide dans des circonstances difficiles.

Le bienveillant appui de M. Cavalier, Recteur de l'Académie de Lyon, de M. le Prof. Patouillet et de M. le Prof. Th. Whettemore, nous a ouvert les portes de l'Université de Lyon; qu'ils veuillent bien agréer ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

M. le Docteur Bonnamour nous a bien voulu recevoir dans son service, nous y confier le laboratoire et nous associer à ses travaux; pendant plus d'un an, il nous a fait profiter de son enseignement clinique et de son expérience éclairée; qu'il nous soit permis de le remercier respectueusement.

M. le Professeur Agrégé Dunet nous a honoré plusieurs fois de sa confiance et nous a témoigné sa sympathie dans maintes circonstances. C'est à son obligeante amitié que nous devons certaines pièces opératoires; de plus, il a bien voulu mettre à notre disposition sa riche collection des tumeurs mammaires. Nous lui adressons ici nos meilleurs et dévoués remerciements.

M. le Professeur Agrégé Noël nous a honoré de son amitié que nous ne saurons trop apprécier. Sa critique judicieuse et éclairée nous a été fort utile dans nos travaux ; qu'il nous permette de lui exprimer ici notre respectueux dévouement.

M. le Professeur Agrégé Favre nous a permis de nous adresser à ses lumières. Il nous fait aujourd'hui l'honneur de juger un travail dont le sujet lui est particulièrement familier. Nous le prions de bien vouloir agréer nos respectueux remerciements.

M. le Prof. P. Courmont et M. le Professeur Agrégé Rochaix ont été pour nous des Maîtres bienveillants ; nous les en remercions respectueusement.

Nous remercions ici nos Maîtres à la Faculté des Sciences de Moscou, nos Maîtres dans les Facultés de Médecine de Moscou et de Lyon, ainsi que nos Maîtres dans les Hôpitaux de Moscou, qui nous ont donné leur enseignement au cours de notre externat et de notre internat.

MM. les chirurgiens des Hôpitaux de Lyon Patel et Cotte nous ont permis d'utiliser leurs pièces opératoires et leurs observations pour notre travail ; nous les en remercions avec empressement.

Enfin notre souvenir reconnaissant revient à nos camarades et amis au laboratoire d'histologie ainsi qu'à ceux avec qui la vie hospitalière nous avait mis en contact ; nous ne nous sommes jamais senti étranger parmi eux ; nous les en remercions.

CONTRIBUTION CYTOLOGIQUE A L'ÉTUDE DES STADES INITIAUX DES TUMEURS DU SEIN

Introduction.

En anatomie pathologique aujourd'hui encore, les notions embryogéniques sont dominantes. Mais la base uniquement embryogénique, n'a point permis de résoudre la vieille question de fonctionnement, de la dynamique, pour ainsi dire, du processus morbide. Tant que l'étude de l'évolution de l'inflammation se bornait à la morphologie de ce processus, on n'était pas sorti de l'impasse des théories plus ou moins spéculatives. Il a fallu l'étude physiologique de la « Pathologie comparée de l'inflammation », pour que la mise au point de cette question acquît sa précision actuelle.

Le tour est aux néoplasmes. En effet, le bilan de la conception embryogénique, ou celle de l'« Entwicklungsmechanik » des Allemands, est loin d'être encourageant. Il suffit de voir l'excellente mise au point, faite pour les tumeurs du sein (pour ne parler que de la question qui fera l'objet immédiat de notre étude) par Baumgartner, dans le « Nouveau Traité de Chirurgie » de Le Dentu et Delbet, pour se rendre

compte de l'incertitude qui règne encore, dans la pathogénie des néoplasmes mammaires.

Les travaux ultérieurs, quoiqu'ayant apporté une documentation très riche et très intéressante à la question, n'ont néanmoins pas donné de solution définitive, car, restant toujours dans le cadre embryogénique, ils se sont interdit l'examen dynamique du processus morbide.

Pour le seul syndrome de la maladie kystique du sein, on a été obligé d'invoquer à tour de rôle l'anaplasie, la dysembryoplasie, la double et même triple dédifférenciation de l'épithélium mammaire, pour ne pas renoncer à l'orthodoxie de la conception embryologique.

L'étude cytologique de différentes tumeurs du sein nous a conduit à une autre façon de voir. Dans les processus de fonctionnement de la glande mammaire normale, nous croyons avoir trouvé les prototypes des lésions dont on observe les différents stades d'évolution dans les tumeurs du sein. Avec ce critérium histophysiologique, nous tâcherons de reprendre certaines observations concernant les tumeurs du sein, que nous avons trouvées dans la littérature. Nous essaierons enfin d'ébaucher certains problèmes, à l'étude desquels pourrait être appliqué notre façon de voir.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Lorsque RECLUS donnait ses premières descriptions de la maladie kystique du sein (1883), il apportait à la clinique une entité morbide, sans cependant, lui assurer une place anatomique définie. BRISSAUD, qui en donne une description très soignée, ne se borne point à une esquisse anatomique. La conception physiologique qui s'impose lorsqu'on étudie un organe comme la glande mammaire, où l'aspect morphologique est à chaque instant commandé par l'état fonctionnel de la glande, n'a pas échappé à son esprit de chercheur.

« Sur une coupe de la totalité de la glande, on reconnaissait une substance dure, fibreuse et nacrée du sein vierge, puis la substance grenue, grisâtre et lobulée du sein en lactation, enfin la substance fibro-graisseuse du sein flétri » (p. 101-102).

« Pour les conduits galactophores, la première altération est une prolifération épithéliale analogue à celle des parties sécrétantes ». « Qu'il s'agisse de la

portion sécrétante ou de la portion excrétaute de la glande, on trouve partout le même caractère général d'irritation fonctionnelle. »

Cet état d'activité fonctionnelle paraissait si menaçant que MALASSEZ, en examinant les coupes de BRISSAUD, sans prononcer le mot d'épithélioma, lui a, néanmoins, donné le conseil de s'en méfier. C'est autour de ce conseil que s'est engagée la mémorable discussion, au sein de la « Société de Chirurgie de Paris », les 2 et 29 février 1888, et où ont pris la parole : RECLUS, BRISSAUD, SEGOND, TRELAT, DEPRÈS, QUÉNU, NÉLATON, REYNIER, KIRMISSON, TÉRILLON, TILLAX, TERRIER, VERNEUIL et RICHELOT.

Cette discussion, qui constitue la première mise au point des faits que la clinique, ainsi que l'anatomie pathologique, apportent à l'étude de cette tumeur, dépasse de beaucoup les limites de la nouvelle maladie. BRISSAUD, d'ailleurs, a eu ce pressentiment, lorsqu'à la séance même il avait laissé tomber cette phrase : « Tous les épithéliums glandulaires peuvent être le point de départ des processus analogues ». En effet, cette discussion a fait jaillir les questions les plus complexes de l'oncologie. La lésion débute-t-elle dans l'épithélium ou dans le tissu conjonctif ? Quels sont ses rapports avec l'inflammation ? Quels sont-ils avec le cancer, le fibrome, les adénomes ? Quelle est son évolution ? Sur quel terrain évolue-t-elle ? Telles sont les questions que cette séance avait léguées à l'avenir.

De très nombreux travaux apportent leur contribution à leur solution.

Et, tout d'abord, les partisans de la lésion épithéliale primitive se heurtent à un obstacle considérable. Déjà, BRISSAUD avait signalé son polymorphisme, dans les différents kystes, souvent même dans un seul et même kyste. On avait invoqué la tension intrakystique, pour expliquer son origine. Nombreux sont les auteurs qui admettent le rôle de ce facteur sous l'une ou l'autre forme. Il a fallu les expériences décisives de DELBET, pour récuser cette interprétation. Le tissu conjonctif a joui d'un crédit non moins considérable. Sa vogue a surtout été grande outre-Rhin. Pour VIRCHOW, les tumeurs mammaires auraient toutes une origine conjonctive.

BILLROTH s'est fait l'apôtre de cette opinion vis-à-vis de la maladie kystique du sein. KÖENIG n'y voit qu'une lésion inflammatoire fibreuse. Pour lui (tout au moins avant 1893, quand il fut obligé de se rendre à l'évidence), l'épithélium n'y était pour rien. En France, la thèse de PHOCAS, élève de TILLAUX, reflète les mêmes idées. Cependant, déjà en 1892, SCHIMMELBUSCH fait valoir le rôle de l'épithélium et ceci est d'autant plus remarquable qu'il publie son travail dans le volume de l'« Archiv für Chirurgie », consacré à la célébration du 25^e anniversaire de professorat de BILLROTH, partisan farouche de la théorie conjonctive.

Nous n'insistons pas davantage sur cette discussion dont on trouvera les détails dans la thèse de RENON.

Dans ses conclusions, cet auteur dit : « Ces kystes se forment aux dépens des acinis qui se dilatent au

sein d'un tissu conjonctif scléreux, présentant quelquefois des modifications inflammatoires. La lésion caractéristique est l'altération épithéliale. L'épithélium acinien se multiplie et sécrète. Cette activité fonctionnelle et sécrétoire est la particularité la plus intéressante. »

DELBET lui-même est d'abord partisan de l'idée que la lésion essentielle est la lésion épithéliale. Dans son article, dans le « Traité de Chirurgie » de RECLUS et DUPLAY, il la classe parmi les tumeurs épithéliales. Même lorsqu'il revient sur cette opinion, pour arriver à la conception de la mammite chronique, il dit que la lésion épithéliale précède celle du tissu conjonctif (cirrhose épithéliale).

DOBRINOFF, élève de BOSC et VIALLETON, est absolument formel sur cette question : « L'épithélium joue le rôle principal, le rôle actif, celui du tissu conjonctif n'est que secondaire. »

Néanmoins, dans le « Nouveau Traité de Chirurgie », la maladie kystique du sein est placée sous le titre de « mastite chronique diffuse ». Il est vrai que BAUMGARTNER apporte beaucoup de réserve à cette classification : il fait valoir cette hypothèse de DELBET qu'on trouve ici peut-être un trait d'union entre l'inflammation chronique et l'adénome. « Il s'agit bien d'une lésion irritative à point de départ endocanaliculaire, conduisant directement à la formation des kystes épithéliaux et secondairement à une réaction conjonctive périphérique » (p. 111). Et plus loin : « Quoi qu'il en soit, l'évolution progressive souvent citée : inflammation, adénome, cancer, n'est encore

ni assise sur une preuve irréfutable, ni réfutée par des faits précis, ni des déductions inattaquables. »

Dor insiste tout particulièrement sur le rôle de l'épithélium; pour lui, toute la pathogénie de la maladie kystique du sein consiste dans un mode pathologique de la sécrétion lactée. « C'est faire un abus de langage que de faire rentrer cette maladie dans la classe des mastites chroniques » (p. 351).

« Il se passe dans les acinis et dans les petits canalicules une modification identique à celle de début de l'entrée en lactation de la glande... les cellules épithéliales continuent à augmenter de volume jusqu'à atteindre exactement celui qu'elles ont dans la glande en lactation; à ce moment, on voit les cellules éclater à leur extrémité libre et donner issue à une substance colloïde » (p. 352).

C'est ainsi que la priorité de l'épithélium, proclamée et soutenue par BRISSAUD et MALASSEZ, gagne de plus en plus de terrain.

Cependant, l'étude de cet épithélium lui-même n'est encore qu'ébauchée à cette époque. BRISSAUD en donne une description méticuleuse; mais cette description s'adresse surtout à des variations de taille et de forme. Le polymorphisme épithélial est particulièrement bien décrit par cet auteur.

Pour QUÉNU, cet épithélium est tantôt cylindrique, tantôt cubique; il accuse une grande activité sécrétrice : on y trouve des enclaves graisseuses. Ces graisses ont beaucoup intrigué les auteurs.

RENON les attribue à une dégénérescence graisseuse

de l'épithélium. On verra plus loin qu'une autre interprétation peut être donnée à ses figures.

Dans son important travail, CORNIL s'occupe de détails de formation des kystes du sein chez l'homme et chez différents animaux. Il essaye de trouver une formule qui permette de réconcilier les adversaires : « Sous l'influence de la formation nouvelle du tissu conjonctif intraacinien, certains culs-de-sac sont séparés du conduit excréteur de l'acinus. Les culs-de-sac isolés, au milieu d'un tissu conjonctif embryonnaire vascularisé, présentent une hypergénèse de leurs cellules épithéliales, une sécrétion abondante de mucus et se transforment en une petite cavité close » (p. 94-95).

CORNIL fait ainsi ressortir le phénomène important de la sécrétion. Tout en admettant le « primum movens » dans le tissu conjonctif, il donne ensuite la palme à l'épithélium et à ses fonctions sécrétrices. Nous avons vu que cette façon de voir n'a pas été étrangère déjà à BRISSAUD. RENOX lui consacre une page éloquente que voici : « Le kyste est le résultat d'une activité épithéliale qui se manifeste de deux façons : par la multiplication et la sécrétion. C'est à des cellules en voie de sécrétion qu'appartiennent ces formes que nous avons longuement décrites tout à l'heure, c'est une sécrétion normale comme époque et en même temps anormale comme mode, car on admet que les cellules mammaires en activité physiologique expulsent les éléments nécessaires à la constitution du lait, tandis que nous avons pu cons-

tater que la cellule entière mourait et se desquamait. »

Lina SAMELSON-KLIVANSKY, élève de LANCHANS, consacre un travail très détaillé à l'étude de l'évolution du produit intrakystique.

CORNIL étudie, sur des coupes sériées, le caractère histologique de ce contenu, ainsi que la taille et la forme de l'épithélium de revêtement.

Mais, ce n'est qu'avec la communication de LETULLE, faite à l'Académie de Médecine, en 1911, que commence une étude cytologique de cet épithélium. Et nous nous faisons d'autant plus l'agréable devoir de signaler ici la priorité et le mérite du Maître parisien, que nos propres recherches ne nous ont pas permis de nous associer à ses conclusions définitives.

A la description, très complète, de la forme des cellules, LETULLE ajoute une étude nouvelle, celle de la réaction de différentes parties de leur protoplasma vis-à-vis des colorants. L'étude de la sécrétion, dans la maladie kystique du sein fait ainsi un grand pas en avant. En effet, LETULLE démontre que la partie sous-apicale des cellules qu'il décrit, contient des grains de sécrétion fortement éosinophiles et qui n'ont rien à voir avec la graisse. L'importance de ce fait est capitale: non seulement on sait désormais que le kyste contient un produit de sécrétion, mais on peut le saisir au moment où il n'est pas encore intrakystique, mais intracellulaire. Le problème physiologique de l'étude cytologique de différentes phases de cette sécrétion fut ainsi porté à l'ordre du jour.

A la fin de son mémoire, LETULLE conclut à l'origine hétérotopique de la maladie de RECLUS : il l'attribue à une malformation congénitale de la glande contenant des aberrations des glandes sudoripares de la région mammelonnaire.

BERKA pense que l'épithélium des kystes provient des cellules mammaires par un processus intermédiaire entre l'anaplasie et la métaplasie.

V. SAAR, cité par Berka, croit que la forme de ces cellules doit faire penser à la phylogénèse de la mamelle et à son origine sudoripare.

KROMPECHER, en 1913 et 1916, sans citer le nom de LETULLE, quoique BERKA le cite en 1912, arrive aux mêmes interprétations : l'aberration congénitale des vestiges des glandes sudoripares serait à l'origine de l'épithélium kystique.

Cette origine hétérotopique est contestée par Pierre MASSON. Dans deux cas de tuberculose mammaire accompagnée des lésions kystiques de la glande, qu'il avait étudiés, il a trouvé des transformations épithéliales de type galactophore; elles peuvent revêtir le type sudoripare ailleurs. Pour lui, « la tuberculose détermine dans les acinis une dédifférenciation qui les ramène au type moins spécial des canaux excréteurs, mais il ne s'agit nullement d'une hétérotopie ».

KUDJI conteste, aussi, l'origine hétérotopique de l'affection; pour lui, la métaplasie fonctionnelle serait suffisante, pour expliquer les différents tableaux auxquels on a affaire.

Il résulte de cet aperçu historique, très bref et forcément incomplet (nous indiquons à la page de biblio-

graphie les principaux travaux qui donnent un résumé historique, pour une époque donnée) que les quarante ans qui se sont écoulés depuis les premières descriptions de RECLUS, ont délimité un vaste champ de travail où plusieurs points sont à élucider.

L'origine même de l'épithélium kystique a été mis en cause. Conformément aux théories embryogéniques dont la vogue, dans l'oncologie actuelle, est devenue outrancière, on lui avait trouvé une origine hétérotopique.

D'autre part, la différenciation qui commence à exercer son empire sur les domaines de l'anatomie pathologique, vint à son tour pour expliquer les mystères de la maladie de Reclus. L'anaplasie et la métaplasie, qui sont les corollaires de la science allemande, dans l'étude des tumeurs, ont réclamé leur part de tribut. La vieille question de l'origine épithéliale ou conjonctive, voir néoplasique ou inflammatoire, de la lésion, est encore l'objet des discussions.

Nous avons pensé que l'application des méthodes cytologiques actuelles, à l'étude de cette affection, pourrait nous renseigner à la fois sur l'origine de l'épithélium kystique et sur son mode de fonctionnement. Etant donné que l'existence de la sécrétion est généralement admise, que LETULLE a déjà pu la suivre jusque dans le cytoplasma même de l'épithélium, nous nous sommes proposé de préciser les étapes cytologiques de cette sécrétion. Et, encouragé par les travaux de REGAUD, de POLICARD, de FAVRE, de FAURÉ-FRÉMIET, de GUILLERMOND et de NOEL, nous

avons choisi le chondriome pour son test. D'autre part, les travaux de RUBASCHKIN nous ont donné l'idée que les caractères du chondriome pourraient, non seulement nous renseigner sur le mode de sécrétion dans la maladie kystique du sein, mais encore nous révéleraient, peut-être, l'origine de l'épithélium dans certaines autres tumeurs de cette glande. Cet auteur a pu utiliser ce test avec beaucoup de profit pour déterminer, chez les mammifères, la lignée des cellules sexuelles primitives, à un stade où aucune autre méthode n'a permis, jusqu'à présent, de les déceler.

CHAPITRE II

Recherches personnelles.

1. — Technique.

Les tumeurs qui ont servi à notre examen ont été toutes recueillies dans le service de chirurgie de l'hôpital de la Croix-Rousse.

Nous prélevons les fragments, aussitôt l'ablation faite, pour les fixer les uns dans du formol salé, les autres dans du liquide de Regaud (solution de bichromate de potasse à 3 % : 30 centimètres cubes; formol de commerce: 20 centimètres cubes). Nous avons en outre utilisé le liquide de Tupa (liquide de Regaud, additionné de 1 % de nitrate d'Urane). Ce dernier fut utilisé, soit pour la fixation des pièces fraîches, soit de celles qui ont été préalablement fixées par du formol salé. Dans l'un et l'autre cas, nous avons obtenu des résultats absolument satisfaisants. Nous rapportons ici ce détail qui peut avoir un certain intérêt pratique, car il n'est pas toujours loisible d'avoir

dans un service de chirurgie plusieurs fixateurs, surtout quand, comme ceux de Regaud ou de Tupa, ils doivent être préparés extemporénalement.

Il suffit donc de fixer les pièces au formol salé; l'histologiste aura tout le loisir de leur appliquer ultérieurement les techniques mitochondriales.

La postchromisation a été variable. L'optimum paraît être de 75 jours. Mais, déjà, les pièces qui ont été un mois dans le bichromate, permettent d'obtenir des préparations excellentes. Une postchromisation plus longue ne présente pas d'inconvénient; nous avons eu de belles préparations avec des pièces ayant séjourné 6 mois dans le bichromate. Ce fait à déjà été signalé par Favre.

Les pièces longtemps chromisées peuvent être coupées sans grande difficulté, à condition de ne pas employer l'alcool absolu et le xylol, pour l'inclusion. Nous nous sommes servi de deux bains d'alcool à 95° et de deux bains d'alcool amylique; un bain d'alcool amylique-paraffine à l'étuve à 56°, deux bains de paraffine, inclusion.

Une longue postchromisation a un grand avantage: elle permet une consolidation parfaite du contenu du kyste. Cette question n'est pas sans importance, car l'épithélium de revêtement se ratatine et se détache souvent au cours de l'inclusion, quand la pièce passe par les alcools qui, en se substituant au contenu des kystes qu'ils dissolvent, les rétractent fortement. Nous voyons dans ce phénomène de rétraction la cause principale qui a empêché certains auteurs de retrouver cet épithélium, surtout dans de gros kystes. En

réalité, il ne manque jamais, mais il se détache facilement sous l'action des réactifs. Nous avons pu nous en rendre compte, à plusieurs reprises, en étudiant sur nos coupes les mêmes pièces opératoires, différemment fixées.

Nous avons coloré nos préparations à l'hématéine-éosine et à l'hématéine-picro-ponceau. Pour le tissu élastique, nous avons utilisé la méthode de Weigert; pour les graisses, après coupe à congélation, le Sudan III ou le Scharlach et l'examen à la lumière polarisée. Pour l'étude du chondriome, les pièces fixées au REGAUD ou au TUPA, comme nous l'avons indiqué, furent traitées par l'hématoxyline ferrique, suivant la technique de REGAUD. Nous avons aussi pratiqué l'incinération de certaines coupes et l'étude de leurs cendres, suivant la méthode de notre Maître, M. le Professeur POLICARD.

Sur environ 20 tumeurs du sein que nous avons ainsi examinées, nous avons eu trois cas de maladie kystique du sein. Nous rapportons ici, à titre documentaire, le résumé des observations cliniques.

2. — Observations.

Cas I (Professeur PATEL). — Mme M..., 35 ans. Mariée. Pas d'enfant, ni de fausse couche. Depuis l'âge de 14 ans, la malade est porteuse d'une tuméfaction dans le sein gauche, qui n'est douloureuse qu'au moment des règles. Depuis le mois de janvier 1923, les douleurs sont plus fréquentes; elles apparaissent aussi dans les intervalles entre les règles et en même temps la tuméfaction a un peu grossi.

Actuellement : tumeur de la partie supéro-externe du sein gauche ; tumeur aplatie, dure, résistante, à contours irréguliers et peu nets ; la peau est relativement mobile, sans changement de coloration. La tumeur est mobile, sur les plans profonds, adhérente à la glande ; on ne sent pas de ganglions. Ablation du sein, le 20 mars 1923. La glande enlevée présente, à la coupe, un aspect blanc nacré ; sur ce fond, on aperçoit de nombreux kystes ; leur dimension varie de celle d'une tête d'épingle à celle d'un petit pois ; ils sont légèrement bleuâtres par transparence et font saillie sur la coupe. A l'incision, il s'écoule un liquide légèrement filant, couleur jaune d'ambre.

L'examen histologique montre de nombreux kystes dont le revêtement est constitué par un épithélium assez polymorphe ; on trouve toutes les formes, depuis les hautes cellules cylindro-coniques, bourrées de grains éosinophiles, jusqu'aux petites cellules aplaties endothéliformes. Après le picro-ponceau, le cytoplasma de cet épithélium est brun-sale ; il apparaît plus dense qu'après l'éosine qui permet de distinguer assez bien les grains. Le tissu conjonctif est constitué par des faisceaux collagènes, assez denses, ne renfermant que peu d'éléments cellulaires. Plus abondants au voisinage des kystes, ils y sont quelquefois groupés en nodules. On trouve enfin des kystes dont la paroi est envahie par ces éléments conjonctifs. Un fort grossissement permet de se rendre compte qu'il ne s'agit pas ici de petites cellules rondes inflammatoires. La plupart de ces éléments sont des éosinophiles.

L'étude des graisses dans ces éléments nous permettra de suivre leur évolution et de déterminer leur rôle physiologique.

Le chondriome sera envisagé dans une étude d'ensemble, concernant les trois tumeurs kystiques et certaines autres tumeurs.

Cas II (Professeur DUNET). — Mme E..., 42 ans, deux enfants ; une fausse couche de 6 mois. Réglée depuis l'âge de 14 ans. Règles très douloureuses. Maladie de cœur avec asystolie, à l'âge de 22 ans. A l'âge de 25-28, troubles nerveux et mentaux, dont la durée est de trois ans environ. La maladie actuelle a débuté il y a environ un mois.

A l'examen, on note une tumeur à la partie supérieure de la glande ; elle est dure, de dimension d'un œuf de pigeon ; limites mal définies ; mobile sur les plans profonds. Pas de rétraction du mamelon, pas de ganglions. Ablation du sein le 8 septembre 1923.

La tumeur présente une masse assez volumineuse, flasque ; elle s'affaisse sur la table. A la coupe, aspect blanc nacré, le tissu apparaît moins dense que dans le cas précédent ; on trouve de très nombreux kystes ; leur dimension varie de celle d'une tête d'épingle à celle d'une lentille et même d'un petit pois. La taille du plus grand nombre ne dépasse cependant pas celle d'un grain de millet ; ils sont jaune-brunâtre par transparence ; le contenu est liquide, rarement filant, et s'écoule facilement.

A l'examen histologique, on retrouve les principaux caractères de la tumeur précédente, sauf cependant l'assise myo-épithéliale très bien différenciée dans certains kystes. On trouve aussi de nombreux acinis qui conservent l'apparence des acinis normaux au repos.

Cas III (Professeur COTTE). — Mme S..., 49 ans. Ni enfant, ni fausse couche. Toujours bien portant. A eu un abcès du sein, mais du côté gauche. L'affection actuelle date d'un an. A ce moment, la malade s'est aperçue de petites croûtelles au niveau du mamelon. La lésion progresse lentement, pour

aboutir à une ulcération qui suinte légèrement. Elle n'a jamais eu de douleur vraie. Simple cuisson au niveau de l'ulcération.

Examen : Sein droit : Ulcération occupant toute la région mamelonnaire, formant une large crevasse (le mamelon a toujours été rétracté, d'après la malade). A la palpation on perçoit une grosse masse, assez circonscrite, occupant surtout le côté droit du sein, n'adhérent ni aux plans profonds, ni au téguments. La palpation n'est pas douloureuse. La malade n'accuse aucune douleur spontanée non plus. Un ganglion axillaire du volume d'un haricot.

Côté gauche : Ancienne cicatrice à la partie inféro-interne, due à une incision d'abcès du sein, opéré au mois de septembre dernier. On sent, dans la profondeur, une masse ferme, régulière, assez volumineuse, surtout développée an dehors, nullement adhérente aux plans profonds, ni à la peau. Pas de ganglions.

Deux jours après l'entrée de la malade dans le service, on note une tendance de l'ulcération à se réparer. Ablation du sein droit le 11 janvier 1924. (1)

A l'examen histologique, on note les mêmes caractères généraux que dans les deux cas précédents. Cependant, en dehors des kystes à revêtement épithélial polymorphe, on trouve des boyaux pleins. On peut suivre les kystes qui se transforment progressivement en boyaux pleins.

Ces boyaux renferment des cellules de taille différente, avec de gros noyaux. On trouve à leur niveau de nombreuses mitoses, des monstruosité nucléaires et, enfin, toutes les variétés des cellules atypiques d'un épithélioma du sein.

(1) Cette malade a été revue par le Dr Cotte au mois de mai. Son état de santé est parfait. La tumeur à gauche reste stationnaire.

3. — Etude du chondriome.

Les caractères du chondriome sont différents suivant la forme des cellules. On distingue nettement deux parties différentes dans la cellule : la partie sous-nucléaire, basale, et la partie sus-nucléaire, apicale. La partie basale renferme d'assez nombreux chondriocentes et des mitochondries granuleuses; il est exceptionnel d'y trouver des plastes; dans la partie apicale, les chondriocentes ont grossi, leurs extrémités présentent des renflements plus avides d'hématoxyline ferrique, d'autres ont la forme d'une navette ou d'un fuseau, les mitochondries granuleuses sont moins nombreuses qu'à la partie basale; elles sont plus volumineuses et, par place, vésiculées. Contrairement à ce qu'on voit à la partie basale, on trouve souvent de gros plastes sidérophiles. Le noyau est volumineux, arrondi, avec 1 à 3 nucléoles. Jamais on ne trouve de mitoses à ce stade (fig. 1).

Cet état du chondriome n'est pas stationnaire. Le polymorphisme de taille est accompagné de phénomènes analogues de la part du chondriome. La cellule s'allonge; l'activité du chondriome s'accroît en même temps; la partie apicale renferme des plastes de plus en plus nombreux, confluent par place; quelquefois elle en est complètement bourrée, la cellule prend la forme d'une massue; les grains de sécrétion ont complètement remplacé les mitochondries. Enfin, cette partie se détache du reste de la cellule, pour tomber dans la lumière du kyste (fig. 2).

Il résulte de cette décapitation une diminution notable de la taille des cellules : elles deviennent cubiques. Les cellules se rétractent ailleurs davantage ; elles paraissent plus ou moins aplaties ; le chondriome est en état de repos. On trouve de rares mitochondries ; quelques grêles chondriocoques dans la partie basale et de fines granulations mitochondriales dans la partie apicale (fig. 3).

En examinant plusieurs kystes, on voit qu'il existe tous les intermédiaires entre les trois types de cellules que nous venons de décrire. Nous voyons là, la preuve d'un processus périodique, d'un cycle évolutif qui correspond à des stades de fonctionnement sécrétoire. Dans la glande mammaire en lactation, cette périodicité cyclique a été bien précisée par les travaux de STEINHAUS, de DUCLERC, de LIMON, d'ANCEL et BOUIN et de leur élève SCHIL. Ce cycle, cependant, n'est pas aussi régulier dans la maladie kystique du sein. Il se trouve des kystes où le revêtement est constitué par des cellules beaucoup plus petites. Ces petites cellules présentent un aspect du chondriome différent ; ou bien on a affaire à des cellules où il est représenté par des mitochondries fines et granuleuses, peu abondantes, réparties surtout dans la partie sus-nucléaire, et sans aucun caractère de fonctionnement ; ou bien, au contraire, ces petites cellules ont tous les caractères des cellules décrites précédemment, sauf leur taille. Leur activité sécrétrice paraît même plus accentuée, car, par rapport à leur taille, le chondriome est beaucoup plus abondant ; il est plus développé, et le produit de sécrétion trans-

PLANCHE I.
(Obj. Im. 1/15^e oc. 6 comp.)

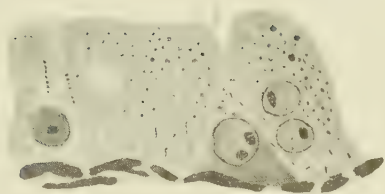


FIGURE 1.

FIG. 1. — *Maladie kystique du sein (adénome acinien sécrétant).*

Cellules adénomateuses sécrétantes type. Le chondriome est représenté par de nombreuses mitochondries granuleuses, assez uniformément réparties dans les cellules. En dehors de chondriocontes peu nombreux, on trouve de rares plastas logés dans la partie apicale des cellules.

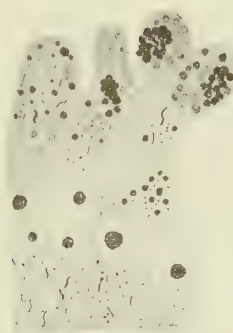


FIGURE 2.

FIG. 2. — *Idem, phase de sécrétion plus avancée.*

Les cellules ont subi une augmentation notable de leur taille. La partie sous-nucléaire contient un chondriome très abondant avec de nombreux chondriocontes et mitochondries. La partie apicale, à son extrême sommet, présente encore de rares chondriocontes en état d'activité fonctionnelle manifeste. Les mitochondries, ici, se sont transformées en plastas. Dans les deux dernières cellules, à droite, on voit ces plastas confluer, et toute la partie apicale est prête à se détacher pour tomber dans la lumière.

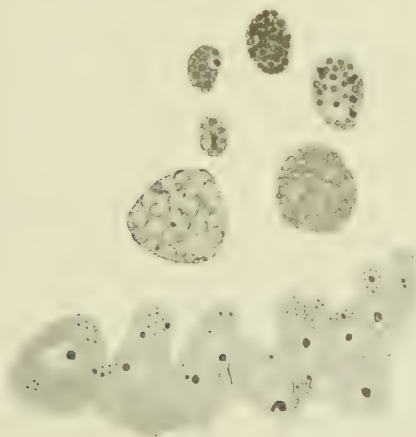


FIGURE 3.

FIG. 3. — *Idem, décapitation des cellules adénomateuses sécrétantes.*

La partie apicale s'est détachée; elle est tombée dans la cavité kystique. Les cellules aplaties tapissant le kyste (en bas) présentent un chondriome restreint en état de repos.

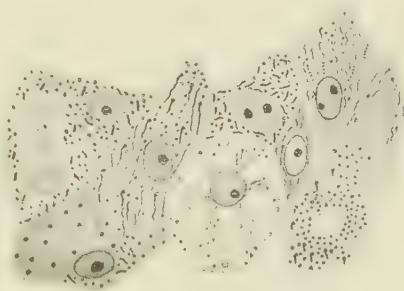


FIGURE 4.

FIG. 4. — *Epithélioma atypique du sein*

Les cellules ont une taille considérable. Il n'existe aucune trace de polarité fonctionnelle. Le chondriome est très riche et très polymorphe. Les plastas sont disséminés dans les cellules sans aucune orientation.

forme la partie apicale, qui se détache, en une véritable calotte noire (fig. 5 et 6).

Cherchant à préciser le déterminisme de ces différents aspects du chondriome, nous avons pu nous rendre compte, en étudiant d'autres tumeurs, de la différence de ces phénomènes, suivant qu'il s'agit d'un adénome ou d'un épithéliome. Dans l'adénome, les cellules renferment seulement des petites granulations mitochondriales, dans leur partie orientée du côté de la lumière (fig. 5). Les formes à chondriome particulièrement actif ont été observées surtout dans la tumeur qui subit la dégénérescence néoplasique (cas III). On peut donc distinguer les phases suivantes d'évolution de l'épithélium dans la maladie kystique du sein :

1° *Phase de repos fonctionnel*, avec des mitochondries finement granuleuses cantonnées, pour la plupart, dans la partie sus-nucléaire.

2° *Phase de croissance* caractérisée par un allongement de la cellule tendant à devenir cylindrique, une différenciation polaire, et l'apparition de premiers plastas situés dans la partie apicale.

3° *Phase de développement complet de l'épithélium sécrétant*, accumulation des plastas dans la partie apicale.

4° *Phase de sécrétion*, décapitation de la cellule.

5° *Phase d'involution*, de caractère cytologique non constant. Tantôt le cycle recommence, tantôt la phase d'involution n'arrive pas au stade de repos

complet; l'activité fonctionnelle se manifeste dans les cellules de petite taille; elle est alors beaucoup plus intense que dans les phases précédemment décrites. Cette suractivité sécrétrice marche de pair avec une activité prolifératrice considérable : la stratification en est l'aboutissant (fig. 6).

La paroi du kyste devient de plus en plus épaisse, tandis que sa lumière diminue progressivement. A un moment, le kyste est transformé en boyau plein. Dès lors, les caractères du chondriome changent : son activité persiste, mais la polarité disparaît (fig. 10); en même temps, apparaissent des modifications du noyau jusqu'à présent sans manifestation morphologique appréciable.

Dans les boyaux devenus néoplasiques, au contraire, les mitoses sont extrêmement fréquentes; toutes les formes de monstruosité nucléaires peuvent être saisies sur la même coupe (fig. 10).

On voit, en somme, sur la même pièce toutes les formes de passage entre la cellule épithéliale sécrétante typique et la cellule atypique du néoplasme.

4. — Rapports des tumeurs mammaires avec les phases d'évolution de la glande mammaire normale.

On doit comparer ces variations avec les phases de fonctionnement périodique de la glande mammaire normale.

PLANCHE II.

(Obj. Im. 1/15
oc. 4 C



Figure 5.

FIG. 5. — *Fibro-adenome intracanaliculaire du sein.*

Les cellules accusent une polarité fonctionnelle très nette. La partie apicale est, surtout, le siège de nombreuses mitochondries. Les chondriocontes, beaucoup plus rares, se trouvent uniquement dans la partie basale. Aucune trace d'élaboration des plastes.



Figure 6.

FIG. 6. — *Maladie kystique du sein (adenome acinien sécrétant) en voie de dégénérescence cancéreuse.*

Les cellules bordant le kyste, ont une taille très petite, par rapport à des cellules type (fig. 1 et 2), mais la polarité et le mode de sécrétion restent les mêmes. La sécrétion est plus accentuée; la partie apicale est transformée en calotte noire par des plastes confluent. A gauche, on voit un boyau plein, devenant néoplasique: la polarité a disparu; le chondriome reste très actif.

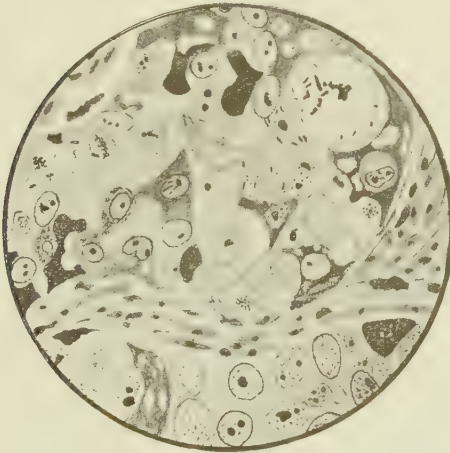


Figure 10.

FIG. 10. — *Idem. Boyau néoplasique.*

A droite, en haut, on voit une énorme cellule avec une mitose imparfaite, au début. Le chondriome occupe une situation périphérique marquant ainsi la place de deux futures cellules filles. Il est très abondant et polymorphe. A gauche, on voit une mitose à peine achevée: le chondriome est très abondant et polymorphe, dans les deux cellules filles; les plastes sont nombreux, ils sont disséminés sans aucune orientation dans le cytoplasma. En bas de ce boyau, se trouve une mitose analogue.

Certaines cellules sont dépourvues du chondriome. Ce caractère est encore plus net dans un autre boyau néoplasique situé en bas de la figure, au-dessous du faisceau conjonctif qui le sépare du premier.

FIG. 11. — *Epithélioma atypique du sein (métastase ganglionnaire.)*

L'activité nucléaire se manifeste par de nombreuses mitoses. Le chondriome est très abondant; il présente les mêmes caractères de désorientation que celui des fig. 4 et 10.



Figure 11.

Nous rappelons brièvement ces différentes phases, telles qu'elles ont été précisées par ANCEL et BOUIN.

1° Période prégravidique :

- A. Phase de la glande mammaire impubère;
- B. Phase de la glande mammaire pubère.

2° Période gravidique :

- A. Phase de développement gravidique;
- B. Phase glandulaire gravidique.

3° Période postgravidique :

- Phase glandulaire postgravidique;
- Phase de régression.

La phase pubère de la période prégravidique, correspond exactement à l'adénome du sein: la prolifération n'intéresse que les canaux galactophores; la sécrétion n'est qu'ébauchée (fig. 5).

La maladie kystique présente dans son polymorphisme tous les stades ultérieurs, qu'elle résume. Il est, en effet, difficile d'admettre que toutes les cellules recommencent le cycle sécrétoire; la maladie kystique ne présente jamais de sécrétion abondante; il ne faut pas oublier que c'est une sécrétion anormale « comme époque et comme mode »; on ne trouve qu'exceptionnellement du lait dans les kystes. Un examen chimique, que M. le Prof. LEULIER a bien voulu pratiquer, n'a pas montré la présence de lactose.

La sécrétion est donc infiniment plus lente que la sécrétion lactée normale, et il faut supposer que lorsque les cellules de certains acinis parcourent, dans leur évolution, la phase glandulaire postgravidique, d'autres ne sont, en même temps, qu'au stade de phase glandulaire gravidique ou même de celle de développement gravidique.

Lorsque la sécrétion prend une allure rapide, la croissance de la cellule ne la suit pas, et l'on voit cette suractivité fonctionnelle des cellules naines aboutir aux formes de transition vers la dégénérescence cancéreuse (fig. 6).

La sécrétion est lente, dans la maladie kystique du sein, car le stimulant normal le plus puissant de la sécrétion lactée, la tétée de nourrisson, y fait défaut. Il ne reste pas moins vrai, que l'épithélium sécrète, que le produit de sécrétion s'accumule dans les cavités kystiques; il est donc de toute importance de suivre son évolution.

Ce produit de sécrétion subit une résorption analogue à celle qui a lieu dans la glande mammaire normale à la phase de régression.

Nous nous rapporterons de nouveau au travail de BOUIN et ANCEL, qui ont signalé, au cours de cette phase, le rôle des cellules conjonctives migratrices.

Nous avons pu suivre, sur des coupes de maladie kystique, l'apparition de ces cellules, dans le tissu conjonctif interkystique, leur groupement en nodules autour des kystes; enfin, l'effraction de la paroi par ces cellules qui s'insinuent entre l'épithélium de revêtement et arrivent dans la cavité du kyste.

Ce phénomène permet de préciser le rôle du tissu conjonctif dans ce processus. Il est ici doué d'une très grande facilité d'adaptation physiologique. Et ceci en raison même des conditions physiologiques de cette glande, qui laissent, après chaque période de fonctionnement, des déchets dont la résorption doit être assurée.

Pendant la lactation, le tissu conjonctif (adipeux) peut jouer un rôle actif, comme facteur facilitant la sécrétion épithéliale (BENOÎT). D'autre part, ce tissu est extrêmement adapté à la résorption de certains produits étrangers s'accumulant dans la région mammaire. Le travail récent de STULTZ et FONTAINE, sur le granulome lipophagique du sein, l'observation de GRINFELT, relative à un cas de galactocèle, en donnent de curieux exemples.

Dans la maladie kystique du sein, une participation du tissu adipeux, dans le sens de BENOÎT n'apparaît pas. Au contraire, la sécrétion de la graisse semble être d'une origine épithéliale; elle apparaît dans la région paranucléaire, au moment où l'épithélium est cubique ou même aplati son passage dans la lumière se fait suivant le mode holocrine type.

Nous ne croyons pas que le noyau participe à cette sécrétion graisseuse, comme l'a cru autrefois LIMON. Les vésicules graisseuses se réunissent seulement autour du noyau qui, lui-même, reste inactif (fig. 7).

Mais le tissu conjonctif interkystique ambiant intervient comme *facteur de résorption de premier ordre*. A son niveau, on trouve de grosses cellules remplies d'enclaves adipeuses et accumulées en nodules

autour des kystes. En d'autres points, elles paraissent s'insinuer entre les cellules de l'épithélium kystique, rompre même celui-ci, et, finalement, tomber dans la cavité; elles sont devenues des cellules lipophages (fig. 8).

Toutes les formes de transition existent entre les polyblastes conjonctifs, s'insinuant entre l'épithélium de la paroi kystique et les cellules lipophages à l'intérieur (fig. 9). On trouve, parmi ces cellules, un très grand nombre d'éosinophiles (le fait a été signalé pour le colostrum), elles peuvent se charger ailleurs d'enclaves sidérophiles ou pigmentaires (STULZ et FONTAINE).

Ces cellules sont donc des macrophages banaux, capables d'assurer la résorption des produits les plus différents de la sécrétion pathologique de l'épithélium mammaire. La preuve du caractère résorptif du phénomène est donnée par l'apparition des graisses biréfringentes seulement dans les cellules devenues intrakystiques et non ailleurs.

Nous avons pu établir ainsi les faits suivants :

Dans les diverses tumeurs du sein, l'épithélium mammaire présente différents stades de sécrétion comparables à ceux de la glande en fonctionnement normal.

La cellule néoplasique de l'épithélioma du sein a pour origine la cellule adénomateuse sécrétante; le produit de sécrétion est déversé dans la cavité kystique tant qu'elle persiste, sa résorption se fait sur place par les éléments conjonctifs, dit cellules lipophages. Reste à déterminer quels peuvent être les fac-



Figure 7.

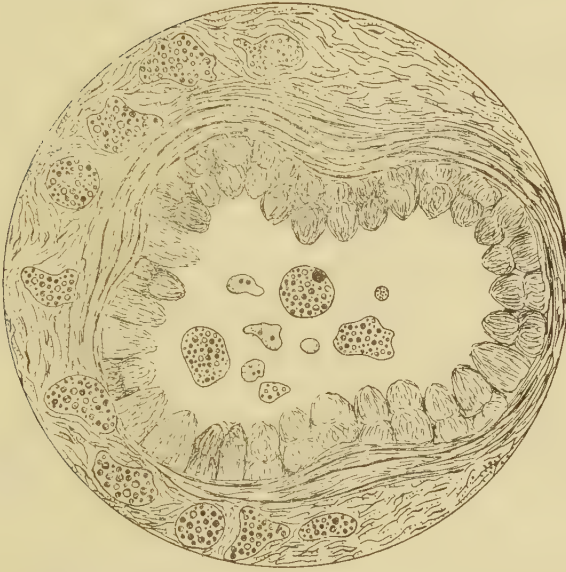


Figure 8.

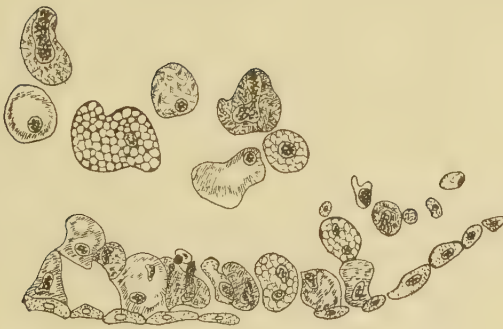


Figure 9.

CHAPITRE III

Etude critique.

1. — Application des données acquises aux travaux antérieurs

Il est intéressant d'appliquer les données ci-dessus exposées aux recherches antérieures. Les descriptions de BRISSAUD, on l'a vu, ne laissent rien à désirer au point de vue de rapprochement avec le processus physiologique de l'activité mammaire. Sa description est restée classique; nous en avons donné les passages essentiels.

Le polymorphisme cellulaire préoccupe tous les auteurs qui se sont occupés de la maladie kystique du sein.

TOUPET, dans trois cas de cette maladie, trouve de hautes cellules cylindriques, dont l'état reste stationnaire dans le premier cas, mais qui présentent certaines variations dans le second; pour devenir tout à fait polymorphes dans le troisième.

SAMELSON-KLIVANSKY décrit les aspects cylindrique, cubique et tous les intermédiaires dans l'épithélium de revêtement kystique. Elle les attribue à une dégénérescence. Elle rapporte, cependant, une documentation intéressante relative aux phénomènes de résorption du produit kystique, que nous tenons à reproduire ici : « A force de desquamation et de dégénérescence graisseuse de l'épithélium kystique, il se produit dans la cavité une masse grumeuse, semi-liquide, dont la pression aplatit les cellules de la paroi, les fait enfin disparaître, perfore la « *membrana propria* » et se met en contact avec le tissu conjonctif où elle provoque des irritations inflammatoires avec apparition des cellules géantes « dévorant » le contenu du kyste. » (p. 89).

RENON leur donne une description suivante : « Certaines cellules épithéliales présentent une taille considérable par rapport aux cellules normales. Ces cellules avaient leur dimension augmentée surtout au dépens de leur protoplasma; on les voyait, particulièrement vers leur partie libre, présenter des gouttelettes de graisse, teintées en noir par l'acide osmique. » On voit en effet des granulations noires sur la figure 3 donnée par cet auteur, ailleurs ce sont (fig. 5) des cellules énormes dont la partie apicale présente des amas sombres comme ceux que nous avons observés à notre tour; la décapitation de ces cellules est aussi représentée sur cette figure.

L'auteur utilisant la méthode de BENDA, on peut se demander s'il ne reproduit pas simplement des stades de sécrétion cellulaire, où les grains noirs se-

raient des plastes imparfaitement fixés à cause de la présence de l'acide acétique dans le liquide de FLEMING. En effet, POLICARD a démontré que l'acide acétique n'altère pas ces formations *après* l'action de l'acide osmique; il n'en est pas de même lorsque l'action de ces deux réactifs est simultanée.

Les excellentes figures de la thèse de DOBRINOFF (surtout la fig. 4 de la planche II) constituent un document iconographique éloquent en faveur de notre hypothèse. On y voit tous les stades de sécrétion que nous avons étudiés. L'auteur les attribue à une dégénérescence.

Les figures 32, 33, 36, 37 de CORNIL (Les Tumeurs du Sein) présentent les différents stades d'évolution de l'épithélium et du contenu kystique conformes à nos descriptions.

LETULLE a donné une description classique de l'épithélium... « Leur protoplasma granuleux, très clair, est teinté en un ton rose, variant du rose-jaunâtre jusqu'à un rose brique le plus chaud. La cellule épithéliale possède un, rarement deux noyaux, arrondis, riches en chromatine, toujours en état de repos et plus ou moins rapprochés de la basale... » les cellules épithéliales, ailleurs « s'allongent, se déforment, prennent une apparence bizarre (cylindroïde en larme batavique, en massue, en virgule) »... elles peuvent subir, aussi, certaines altérations régressives, en particulière la dégénérescence vacuolaire, hydropique ou hyaline, tout en conservant un noyau assez colorable »... « Enfin, *sous une influence difficile à connaître*, mais qui ne s'attache certainement pas à

une hypertension subie par le liquide intrakystique, l'épithélium peut se montrer au contraire petit, cubique, aplati et bas, au point de prendre une apparence endothéloïde. »

Pas un seul, parmi ces caractères cellulaires, ne permet de récuser l'interprétation physiologique basée sur leur comparaison avec les modifications sécrétoires propres à l'épithélium mammaire.

Dans la thèse de SCHIL, qui, après LETULLE, a bien étudié ces modifications et leur déterminisme dans la glande mammaire normale, on trouve une description analogue. « Les cellules qui tapissent ces alvéoles, sont de hautes cellules cylindriques à noyau volumineux et à protoplasma abondant » (p. 80) ; « les cellules épithéliales sont cylindroconiques par l'allongement de la portion apicale » (p. 86).

LETULLE attribue l'origine de ces cellules à une dysembryoplasie polymorphe ou à une dysembryoplasie par aberration formative. C'est l'aberration des glandes sudoripares incluses dans le parenchyme de la mamelle, qui donne naissance aux éléments adénomateux de la maladie kystique du sein; les canaux galactophores mal façonnés seraient obstrués par des bourgeons vasculo-conjonctifs.

Les figures qui complètent cette description (5, 6, 9 et 10) ne nous semblent pas absolument probantes. Nous y voyons plutôt des cavités kystiques remplies de cellules lipophages.

L'existence de l'assise myo-épithéliale n'est pas non plus une preuve irréfutable. Tout d'abord, la glande

mammaire normale, pendant les différentes périodes de son fonctionnement, n'en est pas exempte.

BENDA leur attribue le rôle essentiel dans la chasse du lait dans les grands canaux galactophores. Son élève, BERKTAU (cité par RETERER et LELIÈVRE) a même fait une étude très complète de ces cellules dans la mamelle en lactation; il s'est efforcé à étudier leur myoglie, leurs fibrilles, en un mot, leur cytologie intime. SCHIL en donne une description minutieuse déjà, dans la phase de développement gravidique. Il a pu les suivre jusque dans les acini.

D'autre part, leur présence n'est point constante dans les mamelles kystiques. Sur trois cas que nous avons examinés, nous ne les avons constatés que dans un seul.

Quant aux modifications du tissu élastique des canaux galactophores, elles peuvent aussi bien être expliquées par des adaptations fonctionnelles dont l'importance pour la morphologie des dispositifs anatomiques tubuleux a été bien précisée dans la thèse récente d'ACCOYER.

Une description, très précise, du polymorphisme épithélial, que LETULLE donne à la page 428, ainsi que la figure 13 qui y est jointe, doit illustrer cette dysembryoplasie par aberration formative, avec aberration de l'épithélium cilié (quoique LETULLE reconnaisse lui-même que ces cils sont extrêmement atypiques) dans la glande mammaire.

Pour nous, il ne s'agirait que des étranglements entre la partie apicale et le reste du corps cellulaire que LETULLE interprète comme un plateau strié; nous y

voyons un signe de décapitation prochaine de cet épithélium: en effet, les cellules voisines bordant le même kyste, présentent ces stades décapités.

Nous avons pensé que cette question litigieuse pourrait être résolue par l'étude du chondriome. En effet, ce dernier a fait l'objet d'études: d'une part, dans les glandes sudoripares (NICOLAS, REGAUD et FAVRE); d'autre part, dans la mamelle en lactation (HOVEN, BENOÎT).

L'étude du chondriome dans différentes tumeurs du sein, démontre bien l'existence des phénomènes de sécrétion analogues à ceux de la glande mammaire normale. Nous n'avons pas trouvé des caractères d'évolution de grains, tels qu'ils ont été observés dans les glandes sudoripares par NICOLAS, REGAUD et FAVRE.

M. FAVRE, qui a vu nos préparations, est d'avis qu'il ne s'agit nullement là de l'épithélium des glandes sudoripares.

En nous basant surtout sur ces faits, nous ne pouvons pas envisager ces hautes cellules glandulaires, avec des caractères d'évolution si précis et si spéciaux, comme des aberrations idrosadénoïdes.

En somme, nous n'avons pas trouvé dans le travail de LETULLE d'obstacle insurmontable pour l'hypothèse que nous soutenons. D'ailleurs, depuis 1912, la théorie de malformation congénitale d'origine dysembryoplasique de la maladie kystique du sein n'a été guère admise dans sa totalité que par KROMPECHER. Pierre MASSON, tout en admettant le retour de l'épithélium mammaire au stade sudoripare, par dédiffé-

renciation, refuse, néanmoins de le reconnaître comme congénital.

KUDJI dit : « Si nous admettons l'origine congénitale de ces kystes, force nous est de reconnaître, en même temps, que la glande mammaire contient à l'état normal d'extraordinairement nombreuses déficiences de développement, ce qui serait sans aucune comparaison avec les exemples que nous offrent tous les autres organes. »

L'application de la théorie dysembryoplasique amène HERRENSCHMIDT à l'interprétation suivante : « Les cavités *idrosadéniques vraies*, d'ordre *dysembryoplastique*, sont par exemple celles que j'ai décrites à la fin du paragraphe A. Il importe de les distinguer des cavités *idrosadéniques fausses*, d'ordre *néoplasique*, comme par exemple celles que j'ai trouvées dans le papillo-épithéliome pédiculé, qui marque une différenciation dans le sens ancestral ou sudoripare. Les premières possèdent une assise myo-épithéliale reconnaissable, parfois très belle, les secondes n'ont pas de couche myo-épithéliale. Les unes comme les autres peuvent, dans le même kyste, présenter de l'*épithélium ordinaire en continuité avec de l'épithélium acidophile*. Mais, dans un cas (dysembryoplasie), il faut admettre que l'épithélium a réalisé partiellement une tendance différenciatrice naturelle; dans l'autre cas (néoplasie), l'épithélium acidophile représente une rétrodifférenciation sudoripare partielle et incomplète de l'épithélium adulte. » (*Bull. Ass. Fr., Cancer, 1922, p. 89.*)

Pour nous, il ne s'agit ni de dysembryoplasie, ni

de dédifférenciation dans ce cas; les différents stades de sécrétion nous résument tout ce tableau, sans que nous ayons besoin de recourir à aucune autre hypothèse.

Elle nous semble aussi applicable au cas, non moins complexe, de DURANTE et ROULLAND qui arrivent à conclure à la formation d'une tumeur mixte : adénome et épithélioma, dont chacun naît aux dépens d'éléments différents. Nous donnons *in extenso* les descriptions de ces auteurs, pour prouver qu'il s'agit de différents stades sécrétoires du même épithélium mammaire, tel que nous l'envisageons.

Il se trouve dans la tumeur en question : 1° des canaux tapissés par « une rangée de cellules spiculées, en grain d'avoine presque pointues, plus étroites et plus hautes que les cellules des canaux galactophores normaux. Du côté de la cavité, chaque cellule laisse perler une gouttelette piriforme, se teignant en mauve clair »... (p. 393).

Ailleurs, ce sont des « kystes revêtus de hautes cellules à protoplasma éosinophile et renfermant un amas de granulations acidophiles entre leur noyau et leur partie libre. Dans les dilatations kystiques, tantôt elles s'aplatissent, tantôt elles dessinent un revêtement finement onduleux ». Plus loin, enfin, les auteurs trouvent des boyaux épithéliomateux. Il est évident, que nous sommes en présence du même processus d'évolution sécrétrice que dans le cas de DELBET et HERRENSCHMIDT et dans notre cas 3. L'absence de tout produit de sécrétion à l'intérieur des kystes revêtus par l'épithélium spiculé que les auteurs invo-

quent pour affirmer l'absence de sécrétion dans le cas en question, est, à notre avis, la conséquence de la fixation imparfaite de ce contenu. Nous avons, en effet, démontré (voir Chap. Technique) que ce produit n'est souvent consolidé qu'après une longue post-chromisation; ici ce n'est probablement pas le cas (les auteurs ne parlent pas de leur technique).

2. — Essai d'une étude cytologique de la cancérisation de l'adénome acinien sécrétant.

Ayant ainsi précisé les rapports de la maladie kystique du sein avec les différentes phases de la sécrétion lactée normale, nous chercherons maintenant à envisager ses rapports avec les épithéliomas. C'est en effet, la question la plus aride et la plus controversée. Son importance clinique, d'ailleurs, n'a échappé à personne, depuis le jour où cette entité morbide a pris rang parmi les affections mammaires.

« Le jour où l'histologiste pourra nous affirmer la bénignité ou la malignité de ces productions, je suivrai aveuglement ses indications », dit RECLUS à la « Société de Chirurgie ».

On peut d'abord résumer les données que la clinique nous a fournies depuis 40 ans sur l'évolution de cette maladie.

Il est surtout intéressant d'analyser les 11 cas de SASSE; dans son observation 6, l'auteur décrit une maladie kystique du sein en évolution. Il a pu suivre tous les stades de transformation de l'épithélium haut, cylindrique (où il retrouve exactement l'aspect d'un acinus mammaire en lactation, p. 12) jusqu'aux cellules complètement aplaties. Aucune trace d'inflammation. Les processus de sécrétion et de prolifération épithéliale ont un caractère absolument spontané. Les cas 7, 8, 9 ont les mêmes caractères. Dans les cas 2, 5, on est en présence de formations néoplasiques.

Mais, chose intéressante, ces malades ont laissé évoluer leurs tumeurs pendant un temps assez considérable, de 8 mois à 4 ans, après qu'elles se sont aperçu de l'accroissement de leurs tumeurs, tandis que, dans 2 cas (8 et 9) cette évolution appréciée par les malades, n'est que de 8 jours, dans 2 autres (6 et 7) elle dure 6 semaines, et seulement dans le cas 10 elle évolue depuis 2 ans, mais, dans ce cas, elle aboutit au cancer.

CORNIL avait isolé comme forme spéciale l'épithéliome papillaire à cellules cylindriques, ne différant de l'adénome que par l'absence de la membrane propre glandulaire et par l'abondance des papilles. Or, la membrane propre peut être absente dans la glande mammaire normale en lactation (voir la thèse de SCHN.). Quant à l'abondance des papilles, l'auteur dit lui-même (p. 214) : « L'épithéliome à cellules cylindriques peut n'avoir pas de production papillaire. » Du reste, les dessins 33 et 88, l'un de la paroi kysti-

que, l'autre de l'épithélioma à cellules cylindriques, représentant tous les deux leur revêtement épithélial, sont absolument superposables, néanmoins CORNIL considère la dernière forme comme néoplasique et, s'il n'a pas pu observer de généralisation sous cette forme chez l'homme, il en a pu, par contre, rapporter un cas chez la chatte.

P. MASSON, dans le chapitre consacré à l'étude d'épithéliomas mammaires fondamentaux, émet une opinion que la haute autorité de cet auteur nous oblige à citer *in extenso* :

« Stades initiaux : Lorsqu'on étudie un épithélioma dont le diagnostic clinique a été posé, il est trop tard pour que l'on puisse préciser son point de départ. La lésion initiale, enfouie dans la tumeur, est introuvable, mais si l'on étudie les portions encore non envahies de la glande, il est rare qu'on n'y trouve pas de lésions de mammite scléro-kystique.

D'autre part, *en étudiant la maladie kystique la plus bénigne, on trouve souvent des glandes qui subissent des transformations que l'on peut considérer logiquement comme des amorces d'évolution cancéreuse.* Entre elles et le cancer clinique, il n'y a qu'une différence de taille, comme il n'y a qu'une différence de taille entre certaines lésions hyperplasiques et les adénomes correspondants; je ne prétends nullement par là que le cancer soit forcément lié à une maladie kystique préalable, mais JE DOIS BORNER MA DESCRIPTION DES STADES INITIAUX AUX CAS DES CANCERS NES DE MALADIES KYSTIQUES, CAR C'EST LA SEULEMENT QUE JE LES AI OB-

SERVES (p. 293). » En donnant une description des formes cellulaires des cancers du sein, il dit : « Dans certains cas, ces cellules acidophiles et granuleuses rappellent assez bien celles des kystes sudoripares de la maladie kystique. »

Sur 78 observations, RENON put retrouver la dégénérescence cancéreuse de la maladie kystique dans 9 cas, dont deux personnels (sur 15 observations).

SCHIMMELBUSCH en trouve 1 sur 6, SASSE 2 sur 7, BERKA 2 sur 12, DOBRINOFF 2 sur 11, TOUPET 1 sur 3, KUDJI 4 sur 31.

DELBET et HERRENSCHMIDT, DURANTE et ROULLAND, BÉRARD et DUNET en rapportent chacun 1, CORNIL en donne un très bel exemple (p. 301) : Dans ce cas, opéré par Lucas CHAMPIONIÈRE, à côté des lésions de la maladie kystique du sein, on voit des lésions épithéliomateuses revêtant toutes les formes des épithéliomas du sein, de sorte qu'on peut les suivre sur la même coupe. Nous donnons une observation analogue (3). LETULLE lui-même, dans son mémoire intitulé « Les Tumeurs bénignes de la Mamelle », apporte une observation semblable; c'est le cas qui a servi pour ses dessins 29 et 30.

C'est surtout ce travail qui, ayant ramené la question sur le tapis, en l'envisageant sous un jour nouveau, et c'est là son grand mérite, qui a suscité une étude plus détaillée de ces tumeurs et la publication des nouvelles observations les concernant.

En somme, tous les auteurs qui se sont occupés de cette question, notent un ou plusieurs cas où la maladie kystique du sein dégénère en cancer. Déjà RE-

NON émet cette opinion que « le branle étant donné à l'activité épithéliale, celle-ci (*la dégénérescence cancéreuse*) peut se manifester plus facilement. »

Il résulte de travaux que nous venons de résumer, qu'il ne manquait jusqu'à présent que la preuve cytologique de la transformation cancéreuse de la cellule adénomateuse sécrétante. Encore QUÉNU disait à la « Société de Chirurgie » en 1888 : « A-t-on vu des formes intermédiaires à l'épithélioma kystique et au carcinome alvéolaire sur une même pièce ? »

Personnellement, en étudiant la disparition de la polarité fonctionnelle au cours de la dégénérescence néoplasique de la maladie kystique du sein, nous avons observé que cette polarité apparaît encore dans certains points; dans d'autres endroits, ce caractère fondamental s'efface : la cellule augmente de volume, mais elle n'est plus cylindrique ou cubique; elle est devenue sphérique ou polyédrique; son chondriome extrêmement riche, présente toutes les formes : grains, bâtonnets, filaments dispersés, sans aucune orientation dans le cytoplasma. C'est à cette période que se montrent les modifications nucléaires : les mitoses, exceptionnelles au stade précédent, deviennent d'une fréquence extrême; les différentes monstruosité nucléaires sont nombreuses. Les cellules gigantesques présentent d'énormes noyaux, avec des masses de chromatine amorphes disséminées dans l'aire nucléaire, d'autres présentent des mitoses imparfaites. La cellule est quelquefois réduite à une immense aire nucléaire, à laquelle paraît annexé un petit bourgeon de cytoplasma bourré de mitochondries. Dans

de nombreuses cellules, il ne reste qu'un halo de protoplasma clair, dépourvu du chondriome.

Un fait encore nous paraît important : dans les cellules où les mitoses arrivent à la télophase, le chondriome existe toujours dans les deux cellules filles. Riche, abondant, il présente des aspects du chondriome en élaboration des plus actives.

Les caractères de cette transformation néoplasique se résument dans la disparition de la polarité fonctionnelle, dans la désorientation du chondriome, dans le changement de sa morphologie, enfin dans les phénomènes nucléaires.

On peut serrer de plus près le déterminisme de cette transformation. MÉNÉTRIER, dans son étude de la cellule cancéreuse, dit :

« Ces modifications des cellules cancéreuses présentent un certain nombre des caractères généraux communs. Elles sont d'autant plus prononcées que le tissu maternel, le tissu au dépens duquel s'est développé le cancer, présente une différenciation fonctionnelle plus complète. Elles consistent essentiellement dans la diminution, ou même dans la disparition absolue des caractères de la différenciation fonctionnelle des cellules. » Mais, plus loin : « ...Ont disparu justement ces caractères de différenciation qui spécialisent la cellule, substance contractile, granulations zymogènes, etc., tout ce qui, dans le protoplasma cellulaire, constitue les plastes, les plastides de deutoplasma, organes des élaborations sécrétoires et même les portions spécialisées pour les fonctions que PRE-

NANT désigne sous le nom d'ergastoplasme et de kinoplasme, en sorte que le protoplasme des cellules cancéreuses peut être considéré comme réduit en somme à l'archoplasme. »

Cette dernière hypothèse est à reviser, à l'heure actuelle.

Déjà, Favre et Regaud écrivent : « ...Les *enclaves sécrétoires* des cellules cancéreuses, comme celles des cellules glandulaires, se forment par l'intermédiaire des chondriosomes. » Il n'est donc pas question de disparition de sécrétion ; il faut simplement constater sa désorientation. Les figures de FAVRE et REGAUD, comme les nôtres (4 et 11), montrent nettement que l'activité sécrétrice de ces cellules est en plein épanouissement. En revanche, nous ne savons rien sur le sort du produit de sécrétion. Dans la glande mammaire en lactation, le lait est destiné à être absorbé par le nourrisson. Au moment du sevrage, les cellules conjonctives assument la charge de débarrasser le terrain de la glande mammaire des résidus de son activité fonctionnelle. Ces mêmes éléments accomplissent ce rôle tant bien que mal, vis-à-vis des produits de la sécrétion imparfaite déversés dans les kystes par les cellules adénomateuses sécrétantes ; mais tout devient mystère, du moment où le kyste est transformé en boyau plein.

3. — **Essai de comparaison histophysiologique de la cellule néoplasique avec l'œuf en maturation.**

Le noyau est la partie la plus étudiée et la plus discutée dans la cytologie de la cellule cancéreuse.

Nous n'avons pas à faire ici le procès de différentes théories qui ont été émises sur la pathogénie du cancer. Nous passerons simplement en revue, d'une façon très rapide et très sommaire, les principales opinions qui font jouer au noyau certain rôle, dans cette pathogénie.

C'est ainsi que HANSEMAN (1) a particulièrement insisté sur l'asymétrie des figures des karyokynèses, le partage inégal des filaments mitotiques et la production des cellules à noyau hyper ou hypochromatique.

Les mitoses asymétriques lui paraissent indiquer un processus spécial de l'anaplasie qui régit tout le développement du cancer.

Les auteurs anglais FARMER, MOORE et WALKER (1), ainsi que BASHFORD et MURAY (1), ont voulu assimiler les éléments cancéreux à des cellules sexuelles. En se basant sur certaines formes d'anomalies nucléaires, ils ont voulu y trouver un processus de division réductionnelle et de fécondation.

(1) Cité d'après Menetrier *Le Cancer*.

ROTTER reprend cette théorie avec beaucoup de détails. Pour lui, les tumeurs malignes naissent au dépens des cellules sexuelles primitives dispersées dans l'organisme de métazoaire. Appartenant à l'espèce et non pas à l'individu, elles conserveraient toutes leurs propriétés: la division réductionnelle, la fécondation ; elles seraient même aptes à la parthénogénèse.

Pour BOVERI, la mitose polycentrique est la source de la dégénérescence néoplasique. Elle peut se produire sous des influences très différentes, telles que les lésions inflammatoires chroniques, l'action des rayons X, etc. Mais toutes les cellules issues d'une mitose polycentrique ne sont pas douées de propriétés néoplasiques ; ce qui nous explique que les cancers sont relativement rares par rapport aux irritations que peuvent entraîner cette lésion nucléaire. Pierre MASSON, sans s'associer complètement à Boveri, constate que sa conception représente un certain progrès dans la mise au point de la question si obscure de la pathogénie du cancer. « Seule, de toutes qui ont été proposées, elle définit le mécanisme initial de la cancérisation. Sans doute, est-elle assez décevante, en ce qu'elle n'autorise guère l'espoir en ce qui concerne la prévention du cancer, mais elle est d'accord avec les résultats thérapeutiques déjà obtenus. »

Si les déductions des auteurs anglais ici cités, et celle de Rotter, sont parfaitement insoutenables, à l'heure actuelle, les faits qui sont à leur base ne restent pas moins intéressants. En effet, ils nous renseignent sur un état particulier du noyau dans les cellules can-

céreuses. Si cet état ne permet aucun rapprochement avec les cellules sexuelles primitives, il autorise, par contre, une certaine comparaison avec l'état physiologique dans lequel se trouvent ces deux sortes de cellules.

L'étude physiologique de l'œuf a pris, dans ces derniers temps, une expansion considérable ; d'autre part, l'étude du métabolisme cellulaire chez les protozoaires, des phénomènes de sénescence par accumulation des sous-produits, a permis une étude comparée de l'évolution vitale de ces cellules libres et de phénomènes biologiques, dont l'œuf de métazoaire est le siège. En résumant les travaux de R. HERTWIG, de CALKINS, de MAUPAS, de CHILD et de LILLIE, BRACHET dit :

« Si la démonstration objective, toujours indispensable, fait encore défaut aux considérations qui précèdent, elles n'en apportent pas moins des éléments inattendus et fructueux au problème des causes de l'inertie de l'œuf mûr ; elles ont le grand mérite de ramener l'évolution physiologique de l'œuf à celle d'une cellule somatique quelconque et de ne pas faire du Germen, pour employer l'expression des Weissmaniens, quelque chose d'irréductible au Soma. » Cette méthode cyto-physiologique a donc été reconnue féconde par un biologiste comme BRACHET, à qui l'embryologie actuelle doit tant. On doit penser que cette méthode peut être applicable à l'étude des tumeurs.

BOVERI, en érigeant les mitoses polycentriques en cause primitive du cancer, n'explique pas, néanmoins,

par quel mécanisme cyto-physiologique elles se produisent. Tout en disant que le nombre de leurs formes peut varier à l'infini, il croit que la variété néoplasique est une conséquence fortuite et peu fréquente de ces innombrables combinaisons. L'hypothèse de Boveri, en apportant encore un caractère purement morphologique (mitose polycentrique), à ceux qui ont déjà été étudiés dans les cancers, n'explique en rien le mécanisme physiologique de son apparition.

Les travaux de RUBASCHKLIN ont précisé les caractères du chondriome des cellules sexuelles primitives des mammifères. Il est en état de repos permanent, en dehors de la puberté. C'est même le seul caractère qui permette de distinguer ces éléments à des stades précoces, quand ils sont disséminés dans l'épithélium coelomique. Ce fait, à lui seul, serait suffisant pour récuser la théorie de ROTTER et des auteurs anglais cités plus haut. Comme on l'a vu, cependant, il n'existe pas de barrière infranchissable entre le *Germen* et le *Soma*, ainsi que le veulent certaines théories.

Il est donc possible de comparer les conditions cyto-physiologiques réglant, d'une part, l'œuf en voie de maturation, d'autre part, la cellule néoplasique. Sans rien présumer, on est en droit d'examiner comparativement les différents tests de l'activité fonctionnelle de ces cellules : chromatine du noyau, organites protoplasmiques, plastes, ou les rapports que présentent entre elles ces différentes formations.

Sur le conseil de notre Maître, M. le Professeur Pocard, nous avons cherché à préciser les données numériques relatives au rapport nucléo-cytoplasmique

dans les différentes variétés des cellules néoplasiques que nous avons observées. N'ayant pas pu, évidemment, déterminer les rapports des masses, nous nous sommes borné à mesurer les rapports de leurs volumes. C'est ainsi que nous avons pu voir que la moyenne de ce rapport est de 4,45 pour les cellules adénomateuses sécrétantes type ; de 4,33, pour les cellules naines, et de 2,8 seulement, pour celles des boyaux pleins.

Cette constatation nous a fait supposer que le rapport nucléo-cytoplasmique est intimément lié à l'expulsion des produits de sécrétion dans la cavité kystique. Tant qu'elle persiste, ce rapport reste constant ; il change brusquement dans les boyaux pleins.

Nous avons vu plus haut que l'on ne savait encore rien sur le sort du produit de sécrétion dans les boyaux néoplasiques pleins, l'étude de cette question n'étant encore qu'ébauchée par les travaux de REGAUD et FAVRE, pour les épithéliomas des revêtements malpighiens, par ceux de PIERRE MASSON et de BÉRARD et DUNET pour les épithéliomas du corps thyroïde. Nous ignorons, de plus, l'état de perméabilité de la cellule néoplasique.

L'activité du chondriome est, on le sait, l'un des caractères essentiels de début de la maturation de l'œuf, une des manifestations de l'avidité avec laquelle il commence à accaparer les substances nutritives deutoplasmiques. Plus ce processus avance, plus l'œuf approche de son équilibre de maturation, plus sa perméabilité diminue. Cette période de maturation s'accompagne de l'expulsion des globules polaires, ten-

tative avortée de division d'une cellule encombrée par des sous-produits deutoplasmiques. Si la division ne survient pas, l'œuf est voué à la mort imminente. « Livré à lui-même, dans un milieu où il devrait se développer, l'œuf meurt toujours, après un temps plus ou moins long, suivant les espèces » (Brachet).

Les cellules néoplasiques contiennent, on l'a vu, un chondriome très puissant, cependant, parmi elles, certaines en sont dépourvues. Dans d'autres tumeurs, le chondriome est seulement visible dans les cellules en mitoses, et là, il ne manque jamais.

Enfin, avant toute manifestation histologiquement appréciable de l'activité nucléaire, le rapport nucléocytoplasmique permet de déceler son ébranlement. A quoi sont dus ces phénomènes nucléaires ? Il est permis de se demander si l'état physiologique de ces cellules n'est pas comparable à celui de l'œuf en équilibre de maturation. L'œuf meurt, si la division ne le sauve pas ; la disparition du chondriome, dans certaines cellules néoplasiques, doit être considérée comme le premier signe de leur mort prochaine. L'altération du chondriome est, en effet, un signe précoce de la mortification cellulaire. En plus des nombreux documents déjà connus à ce sujet, les observations faites récemment *in vivo* par Guillermond et par Noël en donnent une preuve irréfutable. Bien que nous ignorions pourquoi les cellules cancéreuses se meuvent, nous savons qu'elles sont très fragiles, très sensibles aux agents physiques qui n'ont, cependant, aucune action nocive sur des cellules normales. Nous en trouvons une preuve non moins certaine dans l'état de leur chondriome.

Pour ROUSSY et WOLF : « ...Dans le cancer, le rythme vital endo-cellulaire disparaît définitivement et la régulation des phénomènes physiologiques normaux ne se rétablit pas. Ce phénomène n'intéresse plus ici des tissus différents, mais bien une cellule unique ou quelques cellules qui forment un néo-tissu. »

L'apparition des grains d'élaboration mitochondriale, dans les épithéliomas des revêtements malpighiens, a permis à Regaud et Favre d'émettre cette hypothèse que l'on peut avoir affaire à un processus décelable de nutrition cellulaire, ces cellules ne sécrétant pas en état normal.

Pour l'œuf en maturation, si la preuve objective de son imperméabilité n'a pas été apportée formellement, l'hypothèse cependant a été féconde en résultats. Nous n'osons pas l'émettre, à l'égard de la cellule néoplasique, sans pouvoir en apporter la preuve. Il est permis, néanmoins, l'appeler l'attention sur ce parallélisme, qui mérite peut-être une étude plus approfondie.

CHAPITRE IV

Essai d'une étude pathogénique des tumeurs du sein.

Nous avons vu que l'inflammation a été souvent invoquée pour expliquer l'origine de la maladie kystique du sein. Pour DELBET même, cette affection servirait de trait d'union entre l'inflammation et l'adénome, c'est-à-dire, lésion néoplasique qui peut aboutir à son corollaire, au cancer. Néanmoins, pour lui, la maladie kystique doit rester dans le cadre nosologique des mammites chroniques, cirrhoses épithéliales.

Que l'inflammation puisse exciter l'activité sécrétrice de l'épithélium glandulaire, personne, à l'heure actuelle, ne saurait le mettre en doute. Qu'il s'agisse d'une inflammation de n'importe quel parenchyme glandulaire, l'hypersécrétion fonctionnelle ne manque jamais. Il est donc possible que certains processus inflammatoires au niveau de la glande mammaire, aboutissent à cet état de sécrétion lente et modifiée qui caractérise les lésions que nous étudions.

P. MASSON nous en apporte un bel exemple, dans deux cas de tuberculose mammaire, qu'il avait étudiés, et où les lésions de la maladie kystique coïncidaient avec des lésions tuberculeuses très nettes.

Dans le cas de Samelson-Klivansky, la présence des cellules géantes, et surtout le caractère des vaisseaux pourvus d'une endartère très épaissie réduisant la lumière à un orifice capillaire, d'une adventice extrêmement puissante, bourrée de petites cellules rondes, fait penser à une lésion syphilitique ancienne, sur laquelle s'est greffée une maladie kystique.

L'inflammation joue donc un rôle important par son action irritante, et personne ne saurait la récuser.

Dans les deux cas où la maladie kystique du sein a été expérimentalement réalisée (GAUCHER et SURMONT, cités par BAUMGARTNER, et SEEDORF, cité par ROUSSY et WOLF), il s'agissait d'irritations lentes, soit par des cultures de staphylocoques, soit par du goudron.

Néanmoins, il faut se demander si d'autres irritations, d'ordre général, ne pourraient pas produire le même effet. Déjà, VIRCHOW disait qu'en dehors de l'action irritante de l'inflammation, il y a un autre agent, qu'il appelait l'agent dyscrasique, qui agit à distance sur les tissus et les cellules et provoque leur activité sécrétrice. « Cette dyscrasie exprime ici la présence dans le sang d'une substance qui exerce sur les parties du corps une action irritante, critérium de son activité. » (*Traité des tumeurs*, p. 71-72.) A l'heure actuelle, nous aurions dit « excitation par hormones ». Quelle pourrait être leur nature ? Les travaux expérimentaux d'Ancel et Bouin ont précisé

le rôle du corps jaune et de l'utérus dans l'ébranlement du repos physiologique de la mamelle.

Quant à l'adénome acinien sécrétant, on ne possède pas encore de documentation suffisante permettant de le juger sur le terrain expérimental. En pareille occurrence, la clinique seule peut répondre à cette question. Déjà, PHOCAS, dans sa thèse, attire l'attention sur l'importance des troubles génitaux. QUENU, à la séance de la Société de Chirurgie, dont nous avons parlé, fournit une documentation très intéressante : sa malade a eu quatre grossesses après la première apparition de la tumeur, et chaque grossesse donne un coup de fouet à la croissance de cette tumeur. A l'examen de la pièce après ablation, on a pu trouver des lésions de l'adénome acinien sécrétant. Dans quelques kystes, on a même pu trouver un produit qui ressemblait beaucoup à du lait. REYNIER (à la même séance) rapporte une observation très démonstrative : chez sa malade, les douleurs dans le sein apparaissent au moment des règles ; elles s'accroissent progressivement. Les règles se rapprochent, elles se produisent tous les vingt jours. Les souffrances de la malade deviennent permanentes : elle les compare à celles que les femmes éprouvent à la montée du lait. On ne trouve pas de kystes à l'intervention, mais les lésions épithéliales sont exactement comparables à celles que l'on a décrites dans la maladie kystique ; l'épithélium a tous les caractères de « cellules adénomateuses sécrétantes. »

KONIG (cité par BAUMGARTNER) signale que les nouvelles nodosités apparaissent surtout au moment des

règles ; à ce moment, le sein tout entier devient douloureux, les ganglions axillaires se tuméfient ; après les règles, les symptômes inflammatoires disparaissent, mais les nodosités restent.

DOR adresse un appel pressant aux cliniciens pour répondre à cette question de grande importance : « Je leur demande si la maladie kystique ne survient pas à la suite d'une irritation utérine ou ovarienne qui aurait pu donner au système nerveux l'illusion d'une grossesse. » (Congrès de Chirurgie, XIII, p. 353.)

SASSE apporte aussi une documentation en faveur de cette présomption.

Tous les auteurs sont d'accord sur le rôle de la grossesse et de l'allaitement dans la pathogénie de la « mastite carcinomateuse des femmes enceintes et des nourrices », le nom même de cette affection en fait foi.

Cependant, à partir de 1903 (thèse de RENON), la clinique semble désintéressée de cette question, et ce n'est qu'en 1922 que BÉRARD et DUNET publient une nouvelle observation, très instructive, sous ce rapport.

Sur trois observations que nous donnons dans ce travail, on a pu le saisir dans les deux premières, la troisième ne le présentait pas.

Néanmoins, un travail clinique d'ensemble n'a pas encore été fait sur cette question. Les observations isolées que nous avons pu réunir ne permettent que de pressentir ce mode d'irritation.

Mais, avec l'inflammation ou tout autre agent irritant, l'adénome acinien sécrétant ne peut être réalisé

qu'à la condition que la cellule épithéliale de la glande mammaire soit sortie de son état de repos et qu'elle soit devenue une « cellule adénomateuse sécrétante ». La lésion essentielle est donc la lésion épithéliale, quel que soit l'agent qui la provoque. L'inflammation ayant abouti à la formation de l'adénome acinien sécrétant, la lésion épithéliale commande alors les réactions conjonctives qui ne sont plus celles d'une inflammation banale.

Le rôle du tissu conjonctif, après cette transformation, est une question de la plus haute importance biologique.

Le tissu conjonctif, on l'a vu, fournit les éléments réalisant la résorption du contenu du kyste. Vis-à-vis de l'organisme tout entier, par sa prolifération, il constitue une barrière entre lui et la tumeur envahissante. Ce fait a pu être prouvé expérimentalement par ROUSSY, LEROUX et PEYRE : « Sous cette tumeur, la séparant partiellement, mais d'une façon nette, du tissu sous-jacent, on voit une barrière épaisse et serrée de fibroblastes. » C'est une fonction essentielle et bien connue du tissu conjonctif qui apparaît ici, dans ce cas particulier.

Cette prolifération est extrêmement prononcée dans les tumeurs du sein. Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître que l'adénome pur du sein est une variété absolument exceptionnelle ; le fibro-adénome est le type banal de ces tumeurs.

Les réactions conjonctives, dans les tumeurs du sein, sont de deux sortes. C'est d'abord la réaction des éléments macrophages, retardant peut-être la cancé-

risation de la tumeur, en assurant la résorption de produits de sécrétion. Tant que cette résorption a lieu, la tumeur reste adénome acinien sécrétant, maladie kystique cliniquement bénigne. Lorsque le kyste est transformé en boyau plein, la maladie devient maligne. A ce moment, le tissu conjonctif réagit contre la croissance envahissante de l'épithélioma. De nombreux lymphocytes et plasmocytes apparaissent, tendant à isoler les boyaux cancéreux. A ce stade néoplasique, les cellules lipophages ont disparu. En effet, leur rôle physiologique cesse avec la disparition des kystes. La réaction conjonctive change de forme. Au stade encore plus avancé, c'est la sclérose qui s'installe. Le développement du tissu fibreux, dans la plupart des cancers du sein, est trop connu pour que nous insistions.

Contrairement à certains auteurs, nous ne pouvons attribuer au tissu conjonctif du sein un rôle seulement passif, dans les stades initiaux des tumeurs mammaires. Comme dans l'involution de la glande normale, après le sevrage, il a une fonction éminemment active, caractère d'analogie avec le processus physiologique de fonctionnement de la glande mammaire normale. La phase de régression qui intéresse, en état physiologique, en même temps toute la glande, procède par morcellement dans les processus pathologiques de l'adénome et du cancer : tel acinus est au stade de régression, tandis que tel autre ne présente encore que les caractères de sécrétion perversie.

Cette absence du synchronisme de différentes phases de fonctionnement épithélial et de réaction con-

jonctive est à la base du polymorphisme morphologique que présentent, à leur début, les tumeurs du sein. Dans la multitude des lésions anatomiques, il est souvent impossible de rechercher et d'établir les relations de cause à effet. Néanmoins, l'étude comparée de l'histo-physiologie de leurs tissus intégraux, permettra peut-être un jour une réalisation expérimentale de ces productions, qui seule pourra donner aux déductions causales une base inébranlable de l'expérience.

Conclusions.

I. — L'épithélium des tumeurs mammaires présente différents stades d'activité sécrétoire comparables à ceux que l'on observe au cours du fonctionnement de la glande mammaire normale.

II. — La cellule néoplasique de l'épithélioma du sein a pour origine la cellule adénomateuse sécrétante.

III. — Le produit de sécrétion est déversé dans la cavité kystique. Tant que celle-ci persiste, sa résorption se fait sur place par des éléments conjonctifs (cellules lipophages). Quand la cavité n'existe plus et que le kyste est devenu un boyau néoplasique plein, la réaction conjonctive se fait à la périphérie, sous la forme d'une sclérose plus ou moins accentuée.

IV. — Le rôle du tissu conjonctif dans les tumeurs du sein est donc éminemment actif ; il a son prototype dans la phase de régression de la glande mammaire, après son fonctionnement normal.

V. — L'épithélium des tumeurs mammaires peut sécréter, soit sous l'influence d'irritations locales (par exemple inflammation, action du goudron, etc.), soit peut-être aussi sous l'influence de l'action d'hormones, ainsi que quelques observations cliniques le font pressentir. Mais il ne s'agit là encore que d'une hypothèse probable, mais non formellement démontrée.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
POLICARD.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 11 Juin 1924
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVATIER.

Bibliographie. ⁽¹⁾

1. ACCOYER. — Sur le mécanisme des adaptations fonctionnelles de la structure dans les artères. *Thèse Méd.*, Lyon, 1923.
2. ANCEL et BOUIN. — Sur le déterminisme du développement de la glande mammaire au cours de la gestation. *Journ. Phys. et Path. génér.*, 1911.
3. BASHORD et MURRAY. — Scientific reports on the investigations of cancer research fund. London, 1904.
4. — The Growth of cancer under natural and experimental conditions. London, 1905.
5. BAMGARTNER. — Maladies de la mamelle, in *Nouveau Traité de Chirurgie de Delbet et Le Dentu*. T. 23, 1913.
6. BENDA. — Das Verhältniss der Milchdrüsen zu den Hautdrüsen. *Dermat. Zeitsch.* I, 1893.
7. BENOIT (A). — Sur les modifications de structure et la signification fonctionnelle des cellules lipogènes interacineuses dans la glande mammaire de la souris blanche. *C. R. Ass. des Anat.* XVIII, Réunion, Gand, 1922.
8. BERKA. — Zur histologischen Charakteristik der fibroepithelialen Mammatumoren. *Ziegl. Beitr.*, 53, 1912.
9. BÉRARD et DUNET. — Le Cancer thyroïdien. Doin, édit., Paris, 1924.
10. — Note à propos d'un épithélioma du sein, unilatéral, apparu au cours de la lactation, au niveau de la glande mammaire, siège d'une tumeur bénigne, depuis dix-huit ans. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1920.

(1) Cet index n'a aucune prétention d'être complet ; il contient simplement les travaux qui nous ont servi pour la rédaction de ce travail. L'astérisque indique les travaux contenant une bibliographie plus complète.

11. BERKTAU. — Zur Histologie und Physiologie der Milchdrüse. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* (Phys. Abt.), 1907.
12. BOVERI. — Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Fischer, édit., Iéna, 1914.
13. BRACHET (*). — L'œuf et les facteurs de l'ontogenèse. Doin, édit., Paris, 1917.
14. — (*). — Traité d'embryologie des vertébrés. Masson, éditeur, Paris, 1921.
- BRISAUD. — Anatomie pathologique de la maladie kystique des mamelles. *Journ. de Phys.*, 1884.
16. CORNIL (*). — Les tumeurs du sein. Alcan, édit., Paris, 1908.
17. DELBET (*). — Art. Mamelles in *Traité de Chirurgie* de Reclus et Duplay, 1892.
18. — Maladie kystique et mammite chronique. Cirrhose épithéliale de la mamelle. *Bull. de la Soc. Anatom.*, 1893.
19. DELBET et HERRENSCHMIDT. — Epithélioma endocanaliculaire du sein. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1922.
20. DEELMAN. — Brustdrüsenkrebs und Ene. *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1920.
21. DOBRINOFF (*). — Anatomie pathologique et pathogénie de la maladie kystique de la mamelle. *Thèse Méd.*, Montpellier, 1908.
22. DOR. — Anatomie pathologique de la maladie kystique du sein. *Congrès Fr. de Chirurgie*, XIII, 1899.
23. DOUBROW. — Les phénomènes cytologiques de la sécrétion dans la maladie kystique du sein ; leur comparaison avec les phénomènes de la sécrétion lactée normale. *C. R. Biologie*, T. LXXXIX, 1923.
24. — Sur l'origine et l'évolution des cellules lipophages dans la maladie kystique du sein. *C. R. Biol.*, T. XC, 1924.
25. — Etude cytologique des dégénérescences néoplasiques dans la maladie kystique du sein. Documents concernant les modifications du rapport nucléo-cytoplasmique. *C. R. Biol.*, T. XC, 1924.
26. DURANTE et ROULLAUD. — Adéno-fibrome du sein en évolution maligne, *Gynécologie*, 1921.
27. DUCLERT. — Etude histologique de la sécrétion du lait. *Thèse Méd.*, Montpellier, 1893.

28. FAYRE. — Signification morphologique et fonctionnelle des éléments spirales de l'épiderme. *C. R. Biol.*, 1920.
29. — Topographie et répartition des filaments spirales de l'épiderme. *C. R. Biol.*, 1920.
30. FAYRE et REGAUD. — Les mitochondries des cellules néoplasiques dans le carcinome de la mamelle chez la femme. *C. R. Biol.*, 1911.
31. — Sur les mitochondries des cellules des sarcomes. *C. R. Biol.*, 1913.
32. — Sur les formations mitochondriales dans les cellules néoplasiques des épithéliomas de la peau et des muqueuses dermo-papillaires. *C. R. Biol.*, 1913.
33. FARMER, MOORE et WALKER. — Resemblances exhibited between the cells of Malignant Growth in Man and of Normal reproductive Tissues. *Proc. Roy. Soc.*, 72.
34. FAURÉ-FREMIET (*). — Etude sur les mitochondries des Protozoaires et des cellules sexuelles. *Arch. Anat. Micr.*, EPQP-EQ.
35. GRYNFELT. — Etude histologique d'une galactocèle. *Montpellier Médical*, T. XLI, 1920.
36. GUILLERMOND. — Titres et travaux scientifiques, Chap. VI. Recherches sur les constituants morphologiques du cytoplasme. Mitochondries. Rey, édit., Lyon, 1921.
37. HOVEN. — Du rôle du chondriome dans l'élaboration des produits de la sécrétion de la glande mammaire. *Anat. Auz. Bd.* 39, 1911.
38. HANSEMANS. — Ueber Asymetrische Zellteilung in Epithelkrebsen. *Virch. Arch.*, 1890.
39. — Ueber Kernteilungsfiguren in bösartigen Geschwülsten, *Biol. Centralbl.*, 1904.
40. KONIG. — Mastitis chronica cystica. *Centralbl. f. Chir.*, 1893.
41. KROMPECHER (*). — Zur Histogenese und Morphologie der Zystennamma. *Ziegl. Beitr.*, 62, 1916.

42. KUDJI (*). — Zur Pathologie der menschlichen Brustdrüse mit besonderer Berücksichtigung des Stromas. *Thèse Méd., Bâle, Stuttgart, 1921.*
43. LETULLE. — Dysembryoplasie et Dysembryoplasmomes du sein. *Bull. Ac. Méd., 1911, I.*
44. — Les tumeurs bénignes de la mamelle. *Revue de Gynécologie, T. 19, 1912.*
49. LIMON. — Phénomènes histologiques de la sécrétion lactée. *Arch. Anat. et Phys., T. 38, 1902.*
46. MASSON (P.). — Le rôle de l'inflammation dans l'histogénèse de la maladie kystique du sein. *Ann. de Gynéc., 1914.*
47. — Les variations de la polarité fonctionnelle ; leur mécanisme et leur rapport avec la structure des tumeurs. *C. R. Biol., 1921.*
48. — Polarité cellulaire et structure des tumeurs paradoxales. *Bull. Ass. Fr. Cancer, 1922.*
49. — (*). — Diagnostic de laboratoire. Tumeurs, in *Traité de Sergent. Maloine, édit., Paris, 1923.*
50. MENETRIER (*). — Le Cancer, in *Traité de Brouardel, Gilbert et Toinot, T. XIII, 1908.*
51. NICOLAS, REGAUD et FAVRE. — Sur la fine structure des glandes sudoripares de l'homme, particulièrement en ce qui concerne les mitochondries et les produits de sécrétion. *C. R. Ass. Anat. XV, Réunion, Rennes, 1912.*
52. — Sur les mitochondries des glandes sébacées de l'homme et sur la signification générale de ces organistes. *C. R. Ass. Anat., XV, Réunion, Rennes, 1912.*
53. NOEL (*). — Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. *Arch. Anat. Micr., T. XIX, 1922.*
54. — Quelques travaux récents sur le rôle du lymphocyte dans la défense de l'organisme contre le cancer. *Lyon Chir., 1920.*
55. PHOCAS. — Maladie noueuse de la mamelle. *Thèse Méd., Paris, 1886.*

56. POLICARD. — Sur la structure des mitochondries. *C. R. Biol.*, 1909.
57. — Notes histophysiologiques sur la cellule hépatique de la Grenouille ; modifications pendant la digestion. *C. R. Biol.*, 1909.
58. — Sur certaines formations colorables par l'hématoxylène ferrique dans la cellule hépatique des mammifères. *C. R. Biol.*, 1909.
59. — Modifications protoplasmiques de la cellule hépatique des mammifères, sous l'influence d'intoxication massive. *C. R. Biol.*, 1909.
60. POLICARD et DOUBROW. — Recherches histochimiques sur la teneur en cendres des cancers. *Ann. Anat. path. Méd. Chir.*, 1924.
61. RECLUS. — La maladie kystique des mamelles, *Revue de Chirurgie*, 1883.
62. REGAUD. — Participation du chondriome à la formation des grains de ségrégation dans les cellules des tubes contournés du rein. (Chez les ophidiens et les amphibiens). *C. R. Biol.*, 1909.
63. REGAUD et FAVRE. — Nouvelles recherches sur les formations mitochondriales de l'épiderme humain. *C. R. Biol.*, 1912.
64. REGAUD et MAVAS. — Sur les mitochondries dans les glandes salivaires chez les mammifères. *C. R. Biol.*, 1909.
65. REGAUD ET POLICARD. — Sur la signification de rétention du chrome par les tissus au point de vue histologique ; au point de vue des lipoides et des mitochondries.
I. Fixation morphologique et fixation des substances. *C. R. Biol.*, 1913.
II. Résultats et conclusions. *C. R. Biol.*, 1913.
67. RENON (*). — De quelques kystes du sein, *Thèse Méd.*, Paris, 1903.
68. RETTERER et LELIÈVRE (*). — Structure comparée de la glande mammaire en état normal et pathologique. *Journ. Anat. Phys.*, T. 47.
69. ROTTER. — Histogenese der malignen Geschwülste, *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1922.

70. ROUSSY et WOLF (*). — Art. Cancer in *Traité* de Roger, Widal, Teissier, T. V, 1920.
 71. ROUSSY, LEROUX et PEYRE. — Le Cancer du goudron chez la souris. *Presse Méd.*, 1922.
 72. RUBASCHKIN. — Chondriosomen und Differenzierungsprozesse. *Anat. Hefte*, 41, 1910.
 73. SAMELSON-KLIVANSKY. — Ein Beitrag zur Kenntniss der Mammacysten mit butteränlichem Inhalt. *Virch. Arch.*, 179, 1905.
 74. SASSE. — Ueber Cysten und cystische Tumoren der Mamma. *Arch. f. Klin. Chir.*, 54, 1897.
 75. SCHIMMELBUSCH. — Cystoadenom der Mamma. *Arch f. Klin. Chir.*, 44, 1892.
 76. SCHIL (*). — Recherches sur la glande mammaire ; sur les phases qu'elle présente au cours de son évolution et leur déterminisme. *Thèse Méd.*, Nancy, 1912.
 77. STULZ et FONTAINE. — Le granulome lipophagique du sein. *Revue de Chir.*, 1923.
 78. TOUPET. — Trois cas de maladie kystique des mamelles considérés au point de vue anatomique. *Sem. Méd.*, 1890.
 79. VIRCHOW. — Pathologie des Tumeurs. Trad. française, T. I, Baillière, éd., Paris, 1867.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos.	7
Introduction	9
Chapitre premier. — Historique	11
Chapitre II. — Recherches personnelles.	21
1. Technique.	21
2. Observations.	23
3. Etude du chondriome	27
4. Rapports des tumeurs mammaires avec les phases d'évolution de la glande mammaire normale.	30
Chapitre III. — Etude critique.	37
1. Application des données acquises aux travaux antérieurs.	37
2. Essai d'une étude cytologique de la cancé- risation de l'adénome acinien sécrétant .	45
3. Essai de comparaison histophysiologique de la cellule néoplasique avec l'œuf en maturation.	52
Chapitre IV. — Essai d'une étude pathogénique des tumeurs du sein.	59
Conclusions	67
Bibliographie.	69
